

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/55



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01813500.5

C07D401/02 C07D401/14
C07D403/02 C07D403/14
C07D405/02 C07D405/14
C07D409/02 C07D409/14
C07D413/02 C07D413/14
C07D415/00 C07D417/00

[43] 公开日 2003 年 9 月 24 日

[11] 公开号 CN 1444481A

[22] 申请日 2001.6.14 [21] 申请号 01813500.5

[30] 优先权

[32] 2000.6.14 [33] US [31] 09/593,845

[86] 国际申请 PCT/US01/19062 2001.6.14

[87] 国际公布 WO01/95911 英 2001.12.20

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.28

[71] 申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 小罗伯特·W·马奎斯 汝 玉

丹尼尔·F·维伯

马克斯韦尔·D·卡明斯

斯科特·K·汤普森

丹尼斯·亚马什塔

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 巫肖南

C07D419/00

权利要求书 14 页 说明书 235 页

[54] 发明名称 蛋白酶抑制剂

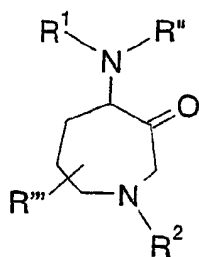
[57] 摘要

本发明提供抑制蛋白酶(包括组织蛋白酶 K)的 4-氨基-氮杂环庚-3-酮蛋白酶抑制剂和药物可接受盐,水合物和溶剂化物;这类化合物的药物组合物,新的中间体,和治疗下列疾病的方法:过度的骨损失或软骨或基质老化,包括骨质疏松;龈病包括龈炎和牙周炎;关节炎,更具体地说,骨关节炎和风湿关节炎;佩吉特氏病,恶性血钙过多;和代谢的骨病,包括抑制所述骨损失或过度软骨或基质老化,给患者施用本发明化合物。

ISSN 1008-4274

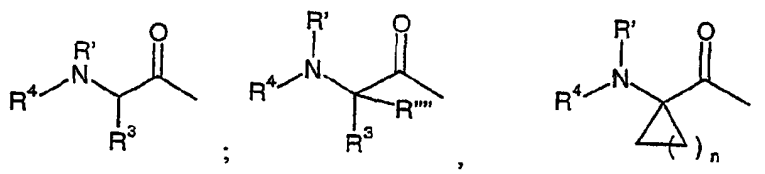
1. 式 IA 的化合物和药物可接受盐, 水合物和溶剂化物

5



10 其中:

IA

R¹ 选自:

15

R² 选自: C₁₋₆ 烷基, Ar-C₀₋₆ 烷基, HetC₀₋₆ 烷基, R⁹C(O)-, R⁹SO₂-, R⁹R¹¹NC(O)-, 和 R⁹SO₂R¹¹NC(O)-;

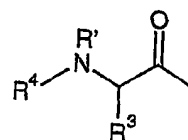
R³ 为 C₁₋₆ 烷基;R⁴ 为 R⁵C(O)-;20 R⁵ 是 Het-C₀₋₆ 烷基;R⁹ 选自: C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基, Ar-C₀₋₆ 烷基和 Het-C₀₋₆ 烷基;R¹¹ 选自: H, C₁₋₆ 烷基, Ar-C₀₋₆ 烷基和 HetC₀₋₆ 烷基;R¹ 为 H;R² 为 H;25 R³ 为 H;

R⁴ 选自: C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, HetC₀₋₆ 烷基和 ArC₀₋₆ 烷基;

n 为 1 到 5 的整数。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 是

30



3.根据权利要求1的化合物,其中R³选自:异-丁基和丁-2-基。

4.根据权利要求3的化合物,其中R³是异丁基。

5.根据权利要求1的化合物,其中R⁵选自:哌啶基-乙基;苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基;呋喃基,芳基取代的呋喃基,C₁₋₆烷基取代的呋喃基;苯并呋喃基,C₁₋₆烷氧基取代的苯并呋喃基,卤素取代的苯并呋喃基,C₁₋₆烷基取代的苯并呋喃基;萘并[2,1-b]-呋喃基,C₁₋₆烷基取代的萘并[2,1-b]-呋喃基;苯并[b]噻吩基;喹啉基;喹喔啉基;1-氧-吡啶基;furo[3,2-b]-吡啶基,C₁₋₆烷基取代的furo[3,2-b]-吡啶基;噻吩基,C₁₋₆烷基取代的噻吩基;噻吩并[3,2-b]噻吩基;和1H-苯并咪唑-5-基。

10 6.根据权利要求1的化合物,其中R⁵选自:哌啶-1基-乙基;苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基[benzo[1,3]dioxol-5-yl],呋喃-2-基;苯并呋喃-2-基;萘并[2,1-b]-呋喃-2-基,苯并[b]噻吩-2-基[benzo[b]thiophen-2-yl];喹啉-2-基;喹喔啉-2-基;1-氧-吡啶-2-基,1-氧-吡啶-3-基;furo[3,2-b]-吡啶-2-基;噻吩-2-基;噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基;和1H-苯并咪唑-5-基。

15 7.根据权利要求1的化合物,其中R⁵选自:

5-(3-三氟甲基-苯基)-呋喃-2-基,3-甲基-呋喃-2-基,4-甲基-呋喃-2-基,2,5-二甲基-呋喃-2-基,2,4-二甲基-呋喃-2-基;

5-甲氧基-苯并呋喃-2-基,5-氟-苯并呋喃-2-基,3-甲基-苯并呋喃-2-基,3,5-二甲基-苯并呋喃-2-基,3-乙基-苯并呋喃-2-基;5-氟-3-甲基-苯并呋喃-2-基,5-甲氧基-3-甲基-苯并呋喃-2-基,4-甲氧基-3-甲基-苯并呋喃-2-基,和6-甲氧基-3-甲基-苯并呋喃-2-基;

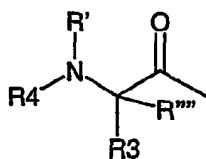
1-甲基-萘并[2,1-b]-呋喃-2-基;

5-甲基-噻吩-2-基,和

3-甲基-furo[3,2b]吡啶-2-基。

25 8.根据权利要求1的化合物,其中R⁵选自:3-甲基-苯并呋喃-2-基,噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基,5-甲氧基苯并呋喃-2-基,喹喔啉-2-基,和喹啉-2-基。

9.根据权利要求1的化合物,其中R¹是



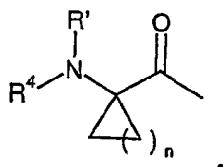
30

10.根据权利要求9的化合物,其中R^{'''}是C₁₋₆烷基。

11.根据权利要求10的化合物,其中C₁₋₆烷基是甲基。

12.根据权利要求1的化合物,其中R¹是

5



13.根据权利要求12的化合物,其中n是3。

10 14.根据权利要求1的化合物,其中R⁹选自:乙基,和C₃₋₆环烷基取代的乙基;丙基;丁基;异戊基;苯基,特别是卤素取代的苯基,C₁₋₆烷基取代的苯基,C₁₋₆烷基磺酰取代的苯基;吡啶基,C₁₋₆烷基取代的吡啶基;1-氧-吡啶基;和异噁唑,C₁₋₆烷基取代的异噁唑。

15 15.根据权利要求1的化合物,其中R⁹选自:环己基-乙基;丙-1-基;丁-1-基;3-氟苯基,4-氟苯基,2-氯苯基,2-甲基苯基,4-甲基苯基,4-乙基苯基,4-甲磺酰苯基,2-甲磺酰苯基;吡啶-2-基,1-氧-吡啶-2-基;1,2-二甲基-1H-咪唑-2-基,1-甲基-1H-咪唑-2-基,和3,5-二甲基-异噁-4-基。

16.根据权利要求1的化合物其中R²选自:C₁₋₆烷基,Ar-C₀₋₆烷基和Het-C₀₋₆烷基。

17.根据权利要求16的化合物,其中R²选自:C₁₋₆烷基和Het-C₀₋₆烷基。

20 18.根据权利要求17的化合物,其中C₁₋₆烷基和Het-C₀₋₆烷基选自:Het-取代的甲基和戊基。

25 19.根据权利要求18的化合物,其中Het-取代的甲基选自:喹啉-2-基甲基;6-甲基-吡啶-2-基甲基;2-吗啉-4-基-噻唑-4-基甲基;5-乙基-咪喃-2-基甲基;3,4-二甲基-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基甲基;3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基;异噻唑-3-基甲基;噻吩-2-基甲基;苯并[b]噻吩-2-基甲基;和1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基。

20.根据权利要求1的化合物,其中R²选自:Ar-C₀₋₆烷基,R⁹C(O)-,R⁹SO₂,和R⁹R¹¹NC(O)-。

30 21.根据权利要求20的化合物,其中R²选自:Ar-C₀₋₆烷基,R⁹C(O)-,和R⁹SO₂。

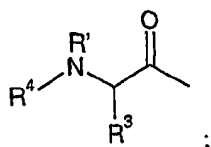
22.根据权利要求21的化合物,其中R²是R⁹SO₂。

23.根据权利要求 22 的化合物, 其中 R^9 选自: C_{1-6} 烷基, $Ar-C_{0-6}$ 烷基和 $Het-C_{0-6}$ 烷基。

24.根据权利要求 1 的化合物, 其中:

R^1 是

5



R^2 是 R^9SO_2 ; 和

10

R^3 是异丁基;

R^9 选自: C_{1-6} 烷基, $Ar-C_{0-6}$ 烷基和 $HetC_{0-6}$ 烷基。

25.根据权利要求 24 的化合物, 其中:

15 R^5 选自: 哌啶基-乙基; 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基; 呋喃基, 芳基取代的呋喃基, C_{1-6} 烷基取代的呋喃基; 苯并呋喃基, C_{1-6} 烷氧基取代的苯并呋喃基, 卤素取代的苯并呋喃基, C_{1-6} 烷基取代的苯并呋喃基; 萘并[2,1-b]-呋喃基, C_{1-6} 烷基取代的萘并[2,1-b]-呋喃基; 苯并[b]噻吩基; 喹啉基; 喹喔啉基; 1-氧-吡啶基; furo[3,2-b]-吡啶基, C_{1-6} 烷基取代的 furo[3,2-b]-吡啶基; 噻吩基, C_{1-6} 烷基取代的噻吩基; 噻吩并[3,2-b]噻吩基; 和 1H-苯并咪唑-5-基; 和

20

R^9 选自: 乙基, C_{3-6} 环烷基-取代的乙基; 丙基; 丁基; 异戊基; 卤素取代的苯基, C_{1-6} 烷基取代的苯基, C_{1-6} 烷基磺酰取代的苯基; 吡啶基, C_{1-6} 烷基取代的吡啶基; 1-氧-吡啶基; 和异噁唑, C_{1-6} 烷基取代的异噁唑。

25 26.根据权利要求 24 的化合物, 其中: R^5 选自: 哌啶-1-基-乙基; 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基; 呋喃-2-基; 苯并呋喃-2-基; 萘并[2,1-b]-呋喃-2-基; 苯并[b]噻吩-2-基; 喹啉-2-基; 喹喔啉-2-基; 1-氧-吡啶-2-基, 1-氧-吡啶-3-基; furo[3,2-b]-吡啶-2-基; 噻吩-2-基; 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基; 和 1H-苯并咪唑-5-基。

27.根据权利要求 24 的化合物其中 R^5 选自:

30 5-(3-三氟甲基-苯基)-呋喃-2-基, 3-甲基-呋喃-2-基, 4-甲基-呋喃-2-基, 2,5-二甲基-呋喃-2-基, 2,4-二甲基-呋喃-2-基;

5-甲氧基-苯并咪喃-2-基, 5-氟-苯并咪喃-2-基, 3-甲基-苯并咪喃-2-基, 3,5-二甲基-苯并咪喃-2-基, 3-乙基-苯并咪喃-2-基; 5-氟-3-甲基-苯并咪喃-2-基, 5-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-2-基, 4-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-2-基, 和 6-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-2-基;

- 5 1-甲基-萘并[2,1-b]-咪喃-2-基;
5-甲基-噻吩-2-基, 和
3-甲基-furo[3,2b]吡啶-2-基。

28.根据权利要求 24 的化合物, 其中 R^9 选自: 环己基-乙基; 丙-1-基丁-1-基; 3-氟苯基, 4-氟苯基, 2-氟苯基, 2-甲基苯基, 4-甲基苯基, 4-乙基苯基, 4-甲烷磺酰苯基, 2-甲烷磺酰苯基; 吡啶-2-基, 1-氧-吡啶-2-基; 1,2-二甲基-1H-咪唑-2-基, 1-甲基-1H-咪唑-2-基, 和
3,5-二甲基-异噁-4-基。

29.根据权利要求 24 的化合物, 其中:

15 R^5 选自: 3-甲基-苯并咪喃-2-基, 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基, 5-甲氧基苯并咪喃-2-基, 喹啉-2-基, 或喹啉-2-基; 和
 R^9 选自: 吡啶-2-基和 1-氧-吡啶-2-基。

30.根据权利要求 29 的化合物, 其中 R^5 是 3-甲基-苯并咪喃-2-基。

31.根据权利要求 30 的化合物, 其中 R^9 是 1-氧-吡啶-2-基。

32.根据权利要求 1 的化合物选自:

20 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺;

(S)-4-甲基-2-(3-哌啶-1-基-丙酰基氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺;

25 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[-(4-乙基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺;

5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-(1-氧-吡啶-2-基)-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺;

苯并[1,3]-间二氧杂环戊烯-5-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-氧-吡啶-2-基)-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺;

30 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-环己基-丙酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}酰胺;

- 苯并[1,3]-间二氧化杂环戊烯-5-羧酸{(S)-1-[1-(3-环己基-丙酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(4-甲基戊酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 5 苯并[1,3]-间二氧化杂环戊烯-5-羧酸{(S)-1-[1-(4-甲基-戊酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-[3-氧代-1-(乙烷磺酰-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-1-丁基]-酰胺；
- 10 5-氟-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 5-氟-3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 15 6-氟-3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(R)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 3-甲基-furo[3,2-b]-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 20 5-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 25 苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 3-甲基-咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 3-甲基-咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 30 喹啉-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；

- 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 喹喔啉-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 5 噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 5-甲基-噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 5-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 10 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 苯并[b]噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 15 3-甲基-咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 喹啉-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 20 喹喔啉-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 25 5-甲基-噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 5-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 30

- 苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 3-甲基-咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 5 2,5-二甲基-咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 喹啉-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 10 喹啉-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 噻吩-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 15 5-甲基-噻吩-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 5-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 3,5-二甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 20 3-乙基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 4-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 25 1-甲基-萘并[2,1-b]咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 6-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{1,3-二甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 30

- 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-喹啉-2-基甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-喹啉-2-基甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 5 苯并[b]噻吩-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-喹啉-2-基甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-2-磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺；
- 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-2-磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺；
- 10 苯并[b]噻吩-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-2-磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺；
- 苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-氯-苯磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺；
- 15 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-氯-苯磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺；
- 苯并[b]噻吩-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-氯-苯磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺；
- 苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[4-氟-苯磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺；
- 20 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[4-氟-苯磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺；
- 苯并[b]噻吩-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[4-氟-苯磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺；
- 25 苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-4-磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺；
- 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-4-磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺；
- 苯并[b]噻吩-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-4-磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺；
- 30 苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-4-磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺；

- 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 5 苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 10 2,4-二甲基咪喃-3-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 喹啉-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 15 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 喹啉-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 4-甲基-噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 20 5-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 4-甲基-咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 25 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-丁基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-丙基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苄基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 30

- 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(2-吗啉-4-基噻唑-4-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(5-乙基-咪喃-2-基甲基)-3-氧代氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 5 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,4-二甲基-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 10 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-[1-(异噻唑-3-基甲基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺];
- 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-(3-氧代-1-噻吩-2-基甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺;
- 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-苯并[b]噻吩-2-基甲基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺;
- 15 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-(3-氧代-1-戊基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺;
- 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 1-氧-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 20 2-氧-吡啶-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 1H-苯并咪唑-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 25 4-[(S)-2-[(1-苯并咪喃-2-基-甲酰氧基)-氨基]-4-甲基-戊酰基氨基]-1-甲基-3-氧代-1-戊基-氮杂环庚酮;
- 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 30

苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(4-甲烷磺酰-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;

苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-甲烷磺酰-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;

5 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;

3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(1S, 2R)-2-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;

10 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-环戊基}-酰胺; 和

Furo[3,2-b]-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺。

33.一种药物组合物, 包括权利要求 1 至 32 任一项的化合物和药物可接受的载体, 稀释剂或赋形剂。

15 34.一种抑制蛋白酶方法, 包括给患者施用权利要求 1-32 任一项的化合物。

35.根据权利要求 34 方法, 其中所述的蛋白酶选自半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶。

36.根据权利要求 35 方法, 其中所述的蛋白酶为半胱氨酸蛋白酶。

20 37.根据权利要求 36 方法其中所述的蛋白酶是组织蛋白酶 K。

38.一种治疗特征为骨损失的疾病的方法, 包括给患者施用有效量的根据权利要求 1-32 任一项的化合物从而抑制骨损失。

39.根据权利要求 38 方法其中所述的疾病为骨质疏松。

40.根据权利要求 38 方法其中所述的疾病为牙周炎。

25 41.根据权利要求 38 方法其中所述的疾病为龈炎。

42.一种治疗特征为过度软骨或基质老化的疾病的方法, 包括给患者施用有效量的权利要求 1-32 任一项的化合物而抑制过度软骨或基质老化。

43.根据权利要求 42 方法, 其中所述的疾病为骨关节炎。

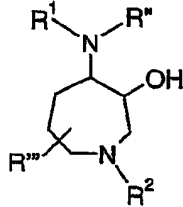
44.根据权利要求 42 方法, 其中所述的疾病为风湿关节炎。

30 45.一种治疗寄生虫疾病的方法, 包括给患者施用有效量的权利要求 1-32 任一项的化合物。

46.根据权利要求 45 方法,其中所述的疾病选自:血吸虫病,疟疾,由卡氏肺囊虫(*pneumocystiscarinii*),克氏锥虫(*trypanomacruzi*),希氏锥虫(*trypanomabruceik*)和短膜鞭毛虫(*Crithidiafusiculata*)引起的感染。

47.式 IIA 的化合物:

5



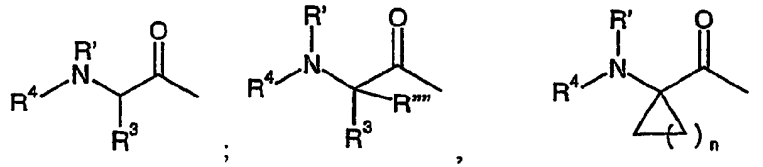
10

IIA

其中:

R¹选自:

15



R²选自: C₁₋₆ 烷基, Ar-C₀₋₆ 烷基, Het-C₀₋₆ 烷基, R⁹C(O)-, R⁹SO₂-, R⁹R¹¹NC(O)-, 和 R⁹SO₂R¹¹NC(O)-;

R³为 C₁₋₆ 烷基;

20

R⁴为 R⁵C(O)-,

R⁵为 Het-C₀₋₆ 烷基;

R⁹选自: C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基, Ar-C₀₋₆ 烷基和 Het-C₀₋₆ 烷基;

R¹¹选自: H, C₁₋₆ 烷基, Ar-C₀₋₆ 烷基, 和 HetC₀₋₆ 烷基;

R'是 H;

25

R''是 H;

R'''是 H;

R''''选自: C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, HetC₀₋₆ 烷基和 ArC₀₋₆ 烷基; 和 n 为 1-5 整数;

和盐, 水合物和溶剂化物。

48.一种合成根据权利要求 1 化合物的方法,包括以下步骤:用氧化剂氧化权利要求 47 相应的化合物得到式(IA)的化合物的混合物形式非对映体。

5 49.权利要求 48 方法,其中氧化剂是在 DMSO 和三乙基氨中的三氧化硫吡啶复合物(sulfur trioxide pyridine complex)。

50.权利要求 48 方法还包括以下步骤:经分离方法分离非对映体。

51.权利要求 50 方法,其中所述的分离方法是高压液相色谱(HPLC)。

52.权利要求 48 方法还包括下列步骤:用氘化剂对非对映体氘化。

10 53.权利要求 52 方法,其中所述的氘化剂是在三乙基氨中的 CD₃OD:D₂O(10:1)。

54.根据权利要求 1 至 32 任一项的化合物在制备用于抑制选自半胱氨酸蛋白酶和丝氨酸蛋白酶的蛋白酶的酶的药物中的应用。

55.根据权利要求 54 的应用,其中所述的蛋白酶是半胱氨酸蛋白酶。

15 56.根据权利要求 55 应用,其中所述的半胱氨酸蛋白酶是组织蛋白酶 K。

57.根据权利要求 1 至 32 任一项的化合物在制备用于治疗特征是骨损失的疾病药物中的应用。

58.根据权利要求 57 应用,其中所述的疾病是骨质疏松。

59.根据权利要求 57 的应用,其中所述的疾病为牙周炎。

20 60.根据权利要求 57 的应用,其中所述的疾病为龈炎。

61.根据权利要求 1 至 32 任一项的化合物在制备用于治疗特征是过度软骨或基质老化的疾病药物中的应用。

62.根据权利要求 61 的应用,其中疾病为骨关节炎。

63.根据权利要求 61 的应用,其中所述的疾病为风湿关节炎。

25 64.根据权利要求 1 至 32 任一项的化合物在制备用于治疗寄生虫疾病的药物中的应用。

65.根据权利要求 64 的应用,其中所述的疾病选自:血吸虫病,疟疾,由卡氏肺囊虫(*pneumocystiscarinii*),克氏锥虫(*trypsanomacruzi*),希氏锥虫(*trypsanomabrucei*)和短膜鞭毛虫(*Crithidiafusculata*)引起的感染。

蛋白酶抑制剂

5 发明领域

本发明一般性地涉及 4-氨基-氮杂环庚烷-3-酮[4-amino-azepan-3-one]蛋白酶抑制剂；具体地是半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶抑制剂；更具体地涉及抑制半胱氨酸蛋白酶的化合物；还更具体地涉及抑制木瓜蛋白酶超科的半胱氨酸蛋白酶的化合物；还更具体地涉及抑制组织蛋白酶科的胱氨酸蛋白酶的化合物；最具体地涉及抑制组织蛋白酶 K 的化合物。这类化合物对于治疗与半胱氨酸蛋白酶有关的疾病，尤其是过度骨或软骨损失的疾病，例如骨质疏松，牙周炎，和关节炎特别有效的。

发明背景

15 组织蛋白酶是作为半胱氨酸蛋白酶的木瓜蛋白酶超科一部分的一族酶。组织蛋白酶 B, H, L, N 和 S 已经在文献中描述。最近，组织蛋白酶 K 多肽和编码这类多肽的 cDNA 在 U.S.5,501,969 中公开(本文称为组织蛋白酶 O)。组织蛋白酶 K 最近已经被表达，纯化，和表征。参见 Bossard, M.J. 等, (1996) *J. Biol. Chem.* 271, 12517-12524; Drake, F.H. 等, (1996) *J. Biol. Chem.* 20 271, 12511-12516; Bromme, D. 等, (1996) *J. Biol. Chem.* 271, 2126-2132。

组织蛋白酶 K 也已经在文献中被不同地表示为组织蛋白酶 O 或组织蛋白酶 O2。名称组织蛋白酶 K 被认为是最适合的一个。

组织蛋白酶在动物，包括人体内蛋白质降解，例如结缔组织的降解的正常生理过程中起作用。但是，在体内这些酶的水平升高可能导致产生疾病的病理条件。因此，组织蛋白酶已经在各种病症，包括但不限于被卡氏肺囊虫，克氏锥虫，布氏锥虫，和短膜鞭毛虫感染；以及在血吸虫病，疟疾，肿瘤转移，异染性脑白质营养不良，肌肉营养不良，肌萎缩等中被看作病原体。参见 1994 年 3 月 3 日公开的 WO94/04172，并引作本文参考文献。也参见 EP0603873A1，并引作本文参考文献。从 *P.gingivall* 是中分离出的称为 *gingipains* 的两种细菌半胱氨酸蛋白酶与牙龈炎的发病机理有关。Potempa, J. 等(1994) *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 2,445-458。

组织蛋白酶 K 在过度骨或软骨损失的疾病中被认为起病因的作用。骨头由其中掺入了梭状和片状羟基磷灰石结晶的蛋白基质组成。I 型骨胶原代表占大约 90% 蛋白基质的骨头的主要结构蛋白。剩余的 10% 的基质由多种非骨胶原蛋白，包括骨钙蛋白，白聚糖，骨桥蛋白，骨粘连蛋白，血小板反应蛋白，纤维粘连蛋白，和涎蛋白组成。骨骼在一生中于分散的病灶进行重构。这些病灶，或重构单元进行由骨吸收期，接着骨替换期组成的循环。

骨吸收通过作为造血细胞谱系的多核细胞的破骨细胞而进行。破骨细胞粘附在骨表面并形成一个个紧紧密封的区，跟着在其上(即再吸收)表面不平地覆盖延长的膜。这在不平的膜上通过质子泵酸化的骨表面产生了一个封闭的细胞外分隔空间，并破骨细胞往其中分泌蛋白酶。分隔空间的低 pH 在骨表面溶解羟基磷灰石结晶，而蛋白酶消化蛋白基质。以这种方式形成再吸收腔隙或窝。在此循环过程的最后，破骨细胞兴建一个基本上矿化的新蛋白基质。在几种病症，如骨质疏松和变形性骨炎中，骨再吸收和形成之间的正常平衡被破坏，因而在各个循环中就有网状骨损失。最后，这将导致骨头的弱化，并导致最小损伤引起骨折的危险增加。

一些已经发表的研究证明半胱氨酸蛋白酶的抑制剂对于抑制破骨细胞介导的骨再吸收是有效的，并表明在骨再吸收中半胱氨酸蛋白酶的重要作用。例如，Delaisse 等，*Biochem. J.*, 1980, 192, 365, 公开了在小鼠骨器官培养体系中的一系列蛋白酶抑制剂，并表明半胱氨酸蛋白酶抑制剂(例如，亮肽素, Z-Phe-Ala-CHN₂)预防骨再吸收，而丝氨酸蛋白酶抑制剂无效。Delaisse 等，*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1984, 125, 441, 公开了 E-64 和亮肽素如通过大鼠钙缺少的饮食方面血清钙的急性变化所测量的在体内预防骨再吸收也是有效的。Lerner 等，*J. Bone Min. Res.*, 1992, 7, 433, 公开了 cystatin, 一种内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂，在小鼠颅盖中抑制 PTH 刺激的骨再吸收。其他研究，如 Delaisse 等，*Bone*, 1987, 8, 305, Hill 等，*J. Cell. Biochem.*, 1994, 56, 118, 和 Everts 等，*J. Cell. Physiol.*, 1992, 150, 221, 也报道了半胱氨酸蛋白酶活性抑制与骨再吸收之间的相关性。Tezuka 等，*J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 1106, Inaoka 等，*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, 206, 89 和 Shi 等，*FEBS Lett.*, 1995, 357, 129 公开了在正常条件下组织蛋白酶 K, 半胱氨酸蛋白酶，在破骨细胞中被大量表达，而且可能是存在于这些细胞中主要的半

胱氨酸蛋白酶。

组织蛋白酶 K 在破骨细胞中的大量选择性表达有力地说明该酶对于骨再吸收是至关重要的。因此，组织蛋白酶 K 的选择性抑制可以对过度骨损失，包括但不限于，骨质疏松，龈病如龈炎和牙周炎，变形性骨炎，恶性高钙血，和代谢性骨病提供有效治疗。组织蛋白酶 K 水平已经被证明在骨关节炎滑膜的破软骨细胞中被升高。因此，组织蛋白酶 K 的选择性抑制也可以用于治疗过度的软骨或基质降解，包括但不限于，骨关节炎和类风湿性关节炎。转移的瘤细胞也典型地表达高水平的降解周围基质的蛋白酶。因此，组织蛋白酶 K 的选择性抑制也可用于治疗某些新生的疾病。

10 一些半胱氨酸蛋白酶抑制剂是已知的。Palmer, (1995) *J. Med. Chem.*, 38, 3193, 公开了某些不可逆地抑制半胱氨酸蛋白酶，如组织蛋白酶 B, L, S, O2 和 cruzain 的乙烯基砷。其他类型的化合物如醛类，腈类， α -酮羧基化合物，卤代甲基酮类，重氮甲基酮类，(酰氧基)甲基酮类，酮基甲基脲盐和环氧琥珀酰基化合物也已经被报道能够抑制半胱氨酸蛋白酶。参见 Palmer, 15 同上，并引作本文参考文献。

US4,518,528 公开了肽基氟甲基酮作为半胱氨酸蛋白酶的不可逆抑制剂。公开的国际专利申请 WO94/04172 和欧洲专利申请 EP0525420A1, EP0603873A1, 及 EP0611756A2 描述了能够抑制半胱氨酸蛋白酶组织蛋白酶 B, H 和 L 的烷氧基甲基和巯基甲基酮。国际专利申请 PCT/US94/08868 20 和欧洲专利申请 EP0623592A1 描述了能够抑制半胱氨酸蛋白酶 IL-1 β 转化酶的烷氧基甲基和巯基甲基酮。烷氧基甲基和巯基甲基酮已经被描述为丝氨酸蛋白酶激肽原酶的抑制剂(国际专利申请 PCT/GB91/01479)。

被设计为将氮杂氨基酸运送到丝氨酸蛋白酶活性位点，并具有良好的离去基的氮杂肽被公开于 Elmore 等, *Biochem. J.*, 1968, 107, 103, Garker 25 等, *Biochem. J.*, 1974, 139, 555, Gray 等, *Tetrahedron*, 1977, 33, 837, Gupton 等, *J. Biol. Chem.*, 1984, 259, 4279, Powers 等, *J. Biol. Chem.*, 1984, 259, 4288, 并已知能够抑制丝氨酸蛋白酶。另外, *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 4279, 公开了某些作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂的氮杂肽。

抗蛋白酶和亮肽素在 McConnell 等, *J. Med. Chem.*, 33, 86 中被描述为 30 半胱氨酸蛋白酶的可逆抑制剂；在 Umezawa 等, 45 *Meth. Enzymol.* 678 中，也已经被公开为丝氨酸蛋白酶的抑制剂。E64 和其合成类似物也是已知的

半胱氨酸蛋白酶抑制剂(Barrett, *Biochem. J.*, 201, 189, 和 Grinde, *Biochem. Biophys. Acta*, 701, 328)。

1,3-二酰胺基-丙酮类在 US-4,749,792 和 4,638,010 中已经被描述为止痛剂。

- 5 在结构上不同的各种蛋白酶抑制剂已经被确认。但是, 这些已知的抑制剂不被认为适合用作动物, 尤其是人的治疗剂, 因为它们具有各种缺点。这些缺点包括缺乏选择性, 细胞毒性, 溶解性差, 和过度迅速的血浆清除率。因而需要用于治疗由蛋白酶类, 尤其是半胱氨酸蛋白酶类, 更具体地组织蛋白酶, 最具体地组织蛋白酶 K 的病理水平引起的疾病的方法, 以及
- 10 可用于这类方法中的新抑制剂化合物。

我们现已发现了一类新的作为蛋白酶抑制剂, 最具体地是组织蛋白酶 K 抑制剂的 4-氨基-氮杂环庚烷-3-酮化合物。

发明提要

- 15 本发明的一个目标是提供 4-氨基-氮杂环庚烷-3-酮羰基蛋白酶抑制剂, 具体地是半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶抑制剂, 更具体地是抑制半胱氨酸蛋白酶的化合物, 还更具体地是抑制木瓜蛋白酶超科的半胱氨酸蛋白酶的化合物, 还更具体地是抑制组织蛋白酶科的半胱氨酸蛋白酶的化合物, 最具体地是抑制组织蛋白酶 K 的化合物, 它们可用于治疗可通过改变这类蛋白酶的
- 20 的活性而改善的疾病。

因此, 第一方面, 本发明提供式 I 的化合物。

另一方面, 本发明提供包含式 I 化合物和可药用载体, 稀释剂或赋形剂的药物组合物。

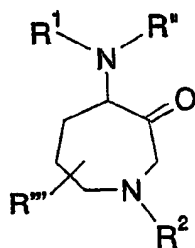
另一方面, 本发明提供可用于制备式 I 化合物的中间体。

- 25 还一方面, 本发明提供治疗疾病的方法, 其中病理学可通过抑制蛋白酶类, 具体地为半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶类, 更具体地为半胱氨酸蛋白酶类, 还更具体地为木瓜蛋白酶超科的半胱氨酸蛋白酶, 还更具体地为组织蛋白酶科的半胱氨酸蛋白酶, 最具体地为组织蛋白酶 K 而在治疗上改善。

- 30 在一个具体的方面, 本发明的化合物对于治疗以骨损失为特征的疾病, 如骨质疏松和龋病, 如龋炎和牙周炎, 或以过度软骨或基质降解为特征的疾病, 如骨关节炎和类风湿性关节炎。

发明详述

本发明提供式 I 化合物：

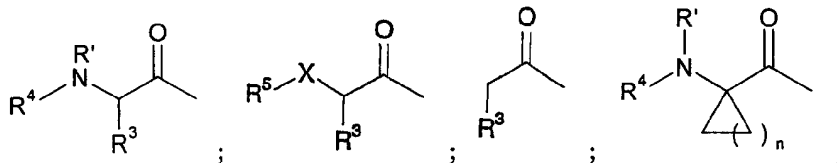


5

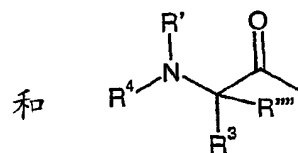
I

其中：

R^1 选自如下的一组：

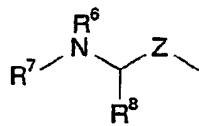
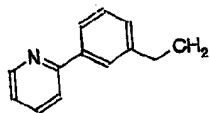
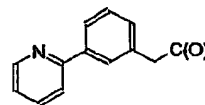


10



15 R^2 选自：H， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基，Ar- C_{0-6} 烷基，Het- C_{0-6} 烷基， $R^9C(O)-$ ， $R^9C(S)-$ ， R^9SO_2- ， $R^9OC(O)-$ ，

$R^9R^{11}NC(O)-$ ， $R^9R^{11}NC(S)-$ ， $R^9(R^{11})NSO_2-$ 。



和 $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ ；

20

R^3 选自如下一组：H， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基， C_{2-6} 烯基 [C_{2-6} alkenyl]， C_{2-6} 炔基，Het C_{0-6} 烷基，Ar C_{0-6} 烷基；

R^3 和 R^1 可以连接形成吡咯烷，哌啶或吗啉环；

R^4 选自如下一组: H, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基, Het- C_{0-6} 烷基, $R^5C(O)-$, $R^5C(S)-$, R^5SO_2- , $R^5OC(O)-$, $R^5R^{12}NC(O)-$, 和 $R^5R^{12}NC(S)-$;

5 R^5 选自如下一组: H, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基;

R^6 选自如下一组: H, C_{1-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基, 和 Het- C_{0-6} 烷基;

R^7 选自如下一组: H, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基, Het- C_{0-6} 烷基, $R^{10}C(O)-$, $R^{10}C(S)-$, $R^{10}SO_2-$, $R^{10}OC(O)-$, $R^{10}R^{13}NC(O)-$, 和 $R^{10}R^{13}NC(S)-$;

10 R^8 选自如下一组: H, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, Het- C_{0-6} 烷基和 Ar- C_{0-6} 烷基;

R^9 选自如下一组: C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基;

15 R^{10} 选自如下一组: C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基;

R^{11} 选自如下一组: H, C_{1-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基, 和 Het- C_{0-6} 烷基;

R^{12} 选自如下一组: H, C_{1-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基, 和 Het- C_{0-6} 烷基;

R^{13} 选自如下一组: H, C_{1-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基, 和 Het- C_{0-6} 烷基;

R' 选自如下一组: H, C_{1-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基, 和 Het- C_{0-6} 烷基;

20 R'' 选自如下一组: H, C_{1-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基, 或 Het- C_{0-6} 烷基;

R''' 选自 H, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基;

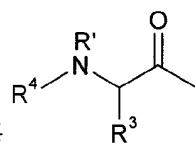
R'''' 选自 C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, Het- C_{0-6} 烷基和 Ar- C_{0-6} 烷基;

X 选自如下一组: CH_2 , S, 和 O;

25 Z 选自如下一组: C(O)和 CH_2 ;

n 是 1 至 5 的整数;

和其可药用盐, 水合物和溶剂化物。



在式 I 化合物中, 当 R^1 是

R^3 选自如下一组: H, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6}

炔基, Het-C₀₋₆ 烷基, 和 Ar-C₀₋₆ 烷基;

R³ 优选地选自如下一组: H, C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基, C₂₋₆ 烯基, Ar-C₀₋₆ 烷基, 和 C₁₋₆ 烷基;

R³ 更优选地选自如下一组:

- 5 H, 甲基, 乙基, n-丙基, 丙-2-基, n-丁基, 异丁基, 丁-2-基, 环丙基甲基, 环己基甲基, 2-甲亚磺酰基-乙基, 1-羟基乙基, 甲苯甲酰基, 萘-2-基甲基, 苄氧基甲基, 和羟基甲基。

R³ 更优选地选自如下一组: 甲苯甲酰基, 异丁基和环己基甲基。

R³ 最优选地是异丁基。

- 10 R⁴ 选自如下一组: H, C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基, Ar-C₀₋₆ 烷基, Het-C₀₋₆ 烷基, R⁵C(O)-, R⁵C(S)-, R⁵SO₂-, R⁵OC(O)-, R⁵R¹³NC(O)-, 和 R⁵R¹³NC(S)-。

R⁴ 优选地选自如下一组: R⁵OC(O)-, R⁵C(O)-和 R⁵SO₂-。

R⁴ 最优选地是 R⁵C(O)-。

- 15 在一些实施方案中, R⁴ 优选地是甲磺酰基。

R⁵ 选自如下一组: H, C₁₋₆ 烷基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基, Ar-C₀₋₆ 烷基或 Het-C₀₋₆ 烷基。

优选地 R⁵ 选自如下一组: C₁₋₆ 烷基, Ar-C₀₋₆ 烷基和 Het-C₀₋₆ 烷基。

更优选地, 尤其是当 R⁴ 是 R⁵C(O)-时, R⁵ 选自如下一组:

- 20 甲基, 尤其是卤代甲基, 更特别是三氟甲基, 特别是 C₁₋₆ 烷氧基取代的甲基, 更具体地是苯氧基-甲基, 4-氟-苯氧基-甲基, 尤其是杂环取代的甲基, 更具体地是 2-噻吩基-甲基;

乙基, 特别是哌啶-1-基乙基;

丁基, 尤其是芳基取代的丁基, 更具体地是 4-(4-甲氧基)苯基-丁基;

- 25 异戊基;

环己基;

戊酰基, 尤其是 4-戊酰基;

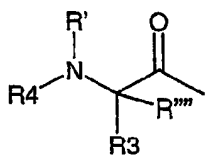
丁烯基, 尤其是芳基取代的丁烯基, 更具体地是 4, 4-二(4-甲氧基苯基)-丁-3-烯基;

- 30 乙酰基;

- 苯基，尤其是被一个或多个卤素取代的苯基，更具体地是 3,4-二氯苯基和 4-氟苯基，尤其是被一个或多个芳氧基或 C₁₋₆ 烷基氧基取代的苯基，更具体地是 3,4-二甲氧基-苯基，3-苄氧基-4-甲氧基-苯基，尤其是被一个或多个 C₁₋₆ 烷基磺酰基取代的苯基，更具体地是 4-甲磺酰基-苯基；
- 5 苄基；
 萘基，尤其是萘-2-基；
 苯并[1,3]二氧杂环戊烯基[benzo[1.3] dioxolyl]，尤其是苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基，
 咪喃基，尤其是咪喃-2-基，特别是取代的咪喃基，如 5-硝基-咪喃-2-基，5-(4-硝基苯基)-咪喃-2-基，5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-基，更具体地卤素取代的咪喃基，还更具体地 5-溴-咪喃-2-基，更具体地芳基取代的咪喃基，还更具体地 5-(4-氯-苯基)-咪喃-2-基，更具体地 C₁₋₆ 烷基取代的咪喃基，更具体地为 3-甲基-咪喃-2-基，4-甲基-咪喃-2-基，2,5-二甲基咪喃-2-基和 2,4-二甲基-咪喃-3-基；
- 10 四氢咪喃基，尤其是四氢咪喃-2-基；
 苯并咪喃基，尤其是苯并咪喃-2-基，和取代的苯并咪喃基，更具体地 5-(2-哌嗪-4-羧酸叔丁基酯-乙氧基)苯并咪喃-2-基，5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-基，5-(2-哌嗪-1-基-乙氧基)苯并咪喃-2-基，5-(2-环己基-乙氧基)-苯并咪喃-2-基；特别是 C₁₋₆ 烷基氧基取代的苯并咪喃基，具体地 7-甲氧基-苯并咪喃-2-基，5-甲氧基-苯并咪喃-2-基，5,6-二甲氧基-苯并咪喃-2-基，特别是卤素取代的苯并咪喃基，更具体地 5-氟-苯并咪喃-2-基，5,6-二氟-苯并咪喃-2-基，具体地 C₁₋₆ 烷基取代的苯并咪喃基，最具体地 3-甲基-苯并咪喃-2-基，3,5-二甲基苯并咪喃-2-基；和 3-乙基-苯并咪喃-2-基。还包括 5-氟-3-甲基苯并咪喃-2-基，6-氟-3-甲基苯并咪喃-2-基，5-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-2-基，4-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-2-基，和 6-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-2-基；
- 15 20 25 萘并[2,1-b]咪喃基，特别是萘并[2,1-b]咪喃-2-基，烷基取代的萘并[2,1-b]咪喃基，特别是 1-甲基-萘并[2,1-b]咪喃-2-基，
 苯并[b]噻吩基，特别是苯并[b]噻吩-2-基；具体地 C₁₋₆ 烷基氧基取代的苯并[b]噻吩基，更具体地 5,6-二甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基；
- 30 喹啉基，特别是喹啉-2-基，喹啉-3-基，喹啉-4-基，喹啉-6-基，和喹啉-8-基；

- 喹啉基, 尤其是喹啉-2-基;
- 1,8-二氮杂萘基, 尤其是 1,8-二氮杂萘-2-基;
- 吡啶基, 尤其是吡啶-2-基, 具体地吡啶-6-基, 吡啶-5-基, 具体地 C_{1-6} 烷基取代的吡啶基, 更具体地 N-甲基-吡啶-2-基;
- 5 吡啶基, 尤其是吡啶-2-基, 吡啶-5-基, 具体地 C_{1-6} 烷基取代的吡啶基, 更具体地 2-甲基-吡啶-5-基, 和氧代-吡啶, 具体地 1-氧基-吡啶-2-基, 1-氧-吡啶-3-基;
- 咪唑并[3,2-b]吡啶基, 尤其是咪唑并[3,2-b]吡啶-2-基, 和 C_{1-6} 烷基取代的咪唑并[3,2-b]吡啶基, 具体地 3-甲基-咪唑并[3,2-b]吡啶-2-基;
- 10 噻吩基, 尤其是噻吩-3-基, 具体地 C_{1-6} 烷基取代的噻吩基, 更具体地 5-甲基-噻吩-2-基和 5-甲基-噻吩-3-基, 具体地卤素取代的噻吩基, 更具体地 4,5-二溴-噻吩-2-基;
- 噻吩并[3,2-b]噻吩, 具体地噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基, 更具体地 C_{1-6} 烷基取代的噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基, 更具体地 5-叔丁基-3-甲基-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基;
- 15 异噁唑基, 具体地异噁唑-4-基, 具体地 C_{1-6} 烷基取代的异噁唑基, 更具体地 3,5-二甲基-异噁唑-4-基;
- 噁唑基, 具体地噁唑-4-基, 更具体地 5-甲基-2-苯基噁唑-4-基, 2-苯基-5-三氟甲基-噁唑-4-基; 和
- 20 1-H-苯并咪唑基, 特别是 1-H-苯并咪唑-5-基
- 当 R^4 是 R^5SO_2 时, R^5 优选地是吡啶-2-基或 1-氧代-吡啶-2-基。
- R' 选自如下一组: H, C_{1-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基, 和 Het- C_{0-6} 烷基。
- 优选地 R' 选自如下一组: H 和 萘-2-基-甲基。
- 最优选地 R' 是 H。
- 25 R'' 选自如下一组: H, C_{1-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基, 和 Het- C_{0-6} 烷基。
- 最优选地 R'' 是 H。
- R''' 优选选自 H, C_{1-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基 C_{0-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基;
- 优选地 R''' 是 H, C_{1-6} 烷基;
- 30 R''' 更优选地选自 H, 甲基, 和 6,6-二-甲基;
- 还更优选选自 H, 和 6,6-二-甲基;

最优选为 H。



5 在式 I 的化合物中，当 R¹ 为

R³ 选自：C₁₋₆ 烷基，C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基；C₂₋₆ 烯基，C₂₋₆ 炔基，Het-C₀₋₆ 烷基和 Ar-C₀₋₆ 烷基。

R³ 是优选地 C₁₋₆ 烷基。

10 R³ 是更优选地选自甲基，乙基，n-丙基，n-丁基，异丁基，t-丁基，环己基甲基，和甲苯甲酰基。

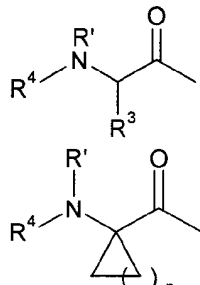
R⁵ 选自：C₁₋₆ 烷基 C₃₋₆ 环烷基 C₀₋₆ 烷基，C₂₋₆ 烯基，C₂₋₆ 炔基，HetC₀₋₆ 烷基和 ArC₀₋₆ 烷基；

R⁵ 优选地 C₁₋₆ 烷基；

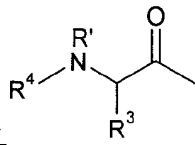
R⁵ 更优选地选自甲基，乙基，n-丙基，n-丁基，异丁基和 t-丁基。

15 R⁵ 最优选地甲基。

在这些化合物，R¹，R²，R³，R⁴，和 R⁵ 为如上所述其中



在式 I 化合物中，当 R¹ 是

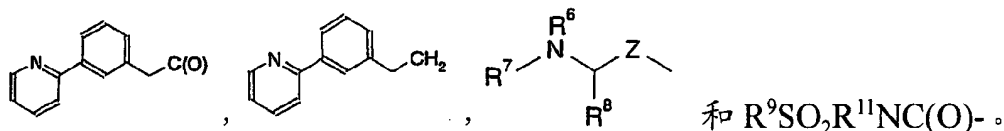


20 R³，R⁴，和 R⁵ 如上所述，其中 R¹ 是

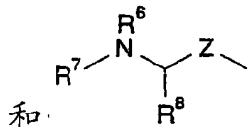
该环可为未取代或由一个或多个下述基团取代：C₁₋₆ 烷基，C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基，C₂₋₆ 烯基，C₂₋₆ 炔基，Het-C₀₋₆ 烷基，Ar-C₀₋₆ 烷基或卤素；

该环优选未取代。

25 在式 I 化合物中，R² 选自如下一组：H，C₁₋₆ 烷基，C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₆ 烷基，Ar-C₀₋₆ 烷基，Het-C₀₋₆ 烷基，R⁹C(O)-，R⁹C(S)-，R⁹SO₂-，R⁹OC(O)-，R⁹R¹¹NC(O)-，R⁹R¹¹NC(S)-，R⁹R¹¹NSO₂-，



优选地 R^2 选自如下一组： $Ar-C_{0-6}$ 烷基， $R^9C(O)-$ ， R^9SO_2 ， $R^9R^{11}NC(O)-$ ，



5

更优选地， R^2 选自如下一组： $Ar-C_{0-6}$ 烷基， $R^9C(O)-$ ，和 R^9SO_2 。

最优选地 R^2 是 R^9SO_2 。

在这些方案中：

R^6 选自如下一组： H ， C_{1-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基，或 $Het-C_{0-6}$ 烷基，优选地是 H 。

R^7 选自如下一组： H ， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基， $Het-C_{0-6}$ 烷基， $R^{10}C(O)-$ ， $R^{10}C(S)-$ ， $R^{10}SO_2-$ ， $R^{10}OC(O)-$ ， $R^{10}R^{14}NC(O)-$ ， $R^{10}R^{14}NC(S)-$ ， R^7 优选地是 $R^{10}OC(O)$ 。

R^8 选自如下一组： H ， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， $HetC_{0-6}$ 烷基和 ArC_{0-6} 烷基；优选地是 C_{1-6} 烷基，更优选地是异丁基。

R^9 选自如下一组： C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基，和 $Het-C_{0-6}$ 烷基。

R^9 优选选自： C_{1-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基和 $Het-C_{0-6}$ 烷基。

更优选地， R^9 选自如下一组：

20 甲基；

乙基，具体地 C_{1-6} 烷基-取代的乙基，更具体地 2-环己基-乙基；

丁基，具体地 C_{1-6} 烷基丁基，更具体地 3-甲基丁基；

叔丁基，特别是当 R^2 是 $R^9OC(O)$ 时；

异戊基；

25 苯基，具体地卤素取代的苯基，更具体地 3,4-二氯苯基，4-溴苯基，2-氟苯基，3-氟苯基，4-氟苯基，2-氯苯基，3-氯苯基，4-氯苯基，具体地 C_{1-6} 烷氧基苯基，更具体地 3-甲氧基苯基，4-甲氧基苯基，3,4-二甲氧基苯基，具体地氰基苯基，更具体地 2-氰基苯基；具体地 C_{1-6} 烷基取代的苯基，更

具体地为 4-乙基-苯基, 2-甲基苯基, 4-甲基苯基, 更具体地, C_{1-6} 烷基磺酰基取代的苯基, 更具体地为 4-甲基磺酰基苯基和 2-甲磺酰基苯基;

甲苯甲酰基, 具体地 Het-取代的甲苯甲酰基, 更具体地 3-(吡啶-2-基)甲苯甲酰基;

5 萘基, 具体地萘-2-基;

苯甲酰基, 具体地 2-苯甲酰基;

苯并[1,3]二氧杂环戊烯基, 具体地苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基;

苯并[1,2,5]噁二唑基, 具体地苯并[1,2,5]噁二唑-4-基;

吡啶基, 具体地吡啶-2-基, 吡啶-3-基, 具体地 1-氧-吡啶基, 更具体
10 地 1-氧-吡啶-2-基, 1-氧-吡啶-3-基; 具体地 C_{1-6} 烷基吡啶基, 更具体地 3-甲基-吡啶-2-基, 6-甲基-吡啶-2-基,

噻吩, 具体地噻吩-2-基;

噻唑基, 具体地噻唑-2-基;

1H-咪唑基, 具体地 1H-咪唑-2-基, 1H-咪唑-4-基, 更具体地 C_{1-6} 烷基
15 取代的咪唑基, 还更具体地 1-甲基-1H-咪唑-2-基, 1-甲基-1H-咪唑-4-基和 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基;

三唑, 特别是 1H-[1,2,4]三唑基, 具体地 1H-[1,2,4]三唑-3-基, 更具体
地 C_{1-6} 烷基取代的 1H-[1,2,4]三唑基, 还更具体地 5-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基; 和

20 异噁唑基, 具体地异噁唑-4-基, 特别是 C_{1-6} 烷基取代的异噁唑基, 更具体地 3,5-二甲基-异噁唑-4-基。

当 R^2 是 R^9SO_2 时, R^9 最优地选自如下一组: 吡啶-2-基和 1-氧-吡啶-2-基。

25 当 R^2 是 $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ 时, R^9 优选为: Ar- C_{0-6} 烷基; 更优选 Ar, 最优地为取代的苯基, 如 2-甲基苯基; 4-甲基苯基; 2-氯苯基; 4-氟苯基。

当 R^2 是 $R^9C(O)-$ 时, R^9 优选地选自如下一组: C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基, 和 Het- C_{0-6} 烷基; 更优选地 1-氧-吡啶-2-基, 环己基乙基, 3-甲基丁基。

30 R^{11} 选自 H, C_{1-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基。当 R^2 为 $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ 时, R^{11} 优选为 H。

当 R^2 是 Ar- C_{0-6} 烷基, R^2 优选地为苯基, 特别是取代的苯基, 更特别

是卤素取代的苯基，更特别是2-氟苄基。

当 R^2 为 C_{1-6} 烷基， R^2 优选地选自 1-丙基，1-丁基，和 1-戊基。

当 R^2 为 Het- C_{0-6} 烷基，Het- C_{0-6} 烷基是优选地 Het-甲基，和 Het-甲基中的 Het 优选地选自：

5 吡啶基，特别是吡啶-2-基，特别是 C_{1-6} 烷基吡啶基，更特别是 6 甲基-吡啶-2-基；

噻吩基(thiophenyl)，特别是噻吩-2-基，更特别是噻吩-2-基或苯并[b]噻吩-2-基；

10 噻唑基，特别是噻唑-4-基如 1-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)，和 1-(异噻唑-3-基)；

1H-咪唑基，特别是 1H-咪唑-2-基，1H-咪唑-4-基，特别是 C_{1-6} 烷基取代的咪唑基，更特别是 1-甲基-1H-咪唑-2-基；

15 三唑基，特别是 3H-[1,2,3]三唑基，更特别是 3H-[1,2,3]三唑-4-基，特别是 C_{1-6} 烷基取代的 3H-[1,2,3]三唑基，更特别是 3-苯基-3H[1,2,3]三唑基-4-基；

喹啉基，特别是喹啉-2-基，喹啉-2-基；

呋喃基，特别是呋喃-2-基，特别是取代的呋喃基，如 5-乙基-呋喃 2-基；

20 噻吩并[3,2-b]噻吩，特别是噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基，特别是 C_{1-6} 烷基取代的噻吩并[3,2-b]噻吩基，特别是 3,4-二甲基-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基。

R^2 也优选地是：

H；

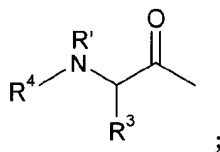
甲苯甲酰基；

芳基取代的乙基，具体地 2-苯基乙基，2-[3-(吡啶-2-基)苯基]乙基。

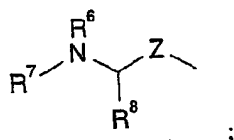
25 R'' 和 R''' 均为 H 的式 I 化合物是优选的。

更优选的式 I 化合物是其中：

R^1 是



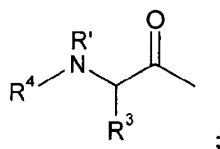
R^2 选自如下一组：Ar- C_{0-6} 烷基， $R^9C(O)-$ ， R^9SO_2- ， $R^9R^{11}NC(O)-$ ，和



- R^3 选自如下一组：H, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基, 和 Ar- C_{0-6} 烷基；
 R^4 选自如下一组： $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)-$ 和 R^5SO_2- ；
 5 R^5 选自如下一组： C_{1-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基；
 R^6 为 H,
 R^7 为 $R^{10}OC(O)-$ ；
 R^8 为 C_{1-6} 烷基；
 R^9 选自如下一组： C_{1-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基；
 10 R^{10} 选自如下一组： C_{1-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基；
 R' 是 H；
 R'' 是 H；
 R''' 为 H。
 Z 选自如下一组：C(O)和 CH_2 。
 15 还更优选的是这类式 I 化合物, 其中 R^2 选自如下一组：Ar- C_{0-6} 烷基, $R^9C(O)-$, R^9SO_2 。

还更优选的式 I 化合物是其中：

R^1 是



- 20 R^2 选自如下一组：Ar- C_{0-6} 烷基, $R^9C(O)-$ 和 R^9SO_2 ；
 R^3 选自如下一组：H, 甲基, 乙基, n-丙基, 丙-2-基, n-丁基, 异丁基, 丁-2-基, 环丙基甲基, 环己基甲基, 2-甲亚磺酰基-乙基, 1-羟基乙基, 甲苯甲酰基, 萘-2-基甲基, 苄氧基甲基, 和羟基甲基；
 R^4 是 $R^5C(O)-$ ；
 25 R^5 选自如下一组：甲基, 具体地卤代甲基, 更具体地三氟甲基, 具体地 C_{1-6} 烷氧基取代的甲基, 更具体地苯氧基-甲基, 4-氟-苯氧基-甲基, 具体地杂环取代的甲基, 更具体地 2-噻吩基-甲基；
 乙基, 特别是哌啶-1-基-乙基；

- 丁基，具体地芳基取代的丁基，更具体地 4-(4-甲氧基)苯基-丁基；
 异戊基；
 环己基；
 戊酰基，具体地 4-戊酰基；
- 5 丁烯基，具体地芳基取代的丁烯基，更具体地 4,4-双(4-甲氧基苯基)-丁-3-烯基；
 乙酰基；
 苯基，尤其是被一个或多个卤素取代的苯基，更具体地 3,4-二氯苯基和 4-氟苯基，尤其是被一个或多个 C₁₋₆ 烷氧基或芳氧基取代的苯基，更具体地 3,4-二甲氧基-苯基，3-苄氧基-4-甲氧基-苯基，尤其是被一个或多个 C₁₋₆ 烷基磺酰基取代的苯基，更具体地 4-甲磺酰基-苯基；
- 10 苄基；
 萘基，特别是萘-2-基；
 苯并[1,3]二氧杂环戊烯基，具体地苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基，
- 15 咪喃基，具体地咪喃-2-基，具体地取代的咪喃基，如 5-硝基-咪喃-2-基，5-(4-硝基苯基)-咪喃-2-基，5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-基，更具体地卤素取代的咪喃基，还更具体地 5-溴-咪喃-2-基，更具体地芳基取代的咪喃基，还更具体地 5-(4-氯-苯基)-咪喃-2-基，更具体地 C₁₋₆ 烷基取代的咪喃基，更具体地为 3-甲基-咪喃-2-基，4-甲基-咪喃-2-基，2,5-二甲基咪喃-2-基和 2,4-
- 20 二甲基-咪喃-3-基；
 四氢咪喃基，具体地四氢咪喃-2-基；
 苯并咪喃基，具体地苯并咪喃-2-基，和具体地取代的苯并咪喃基，更具体地 5-(2-哌嗪-4-羧酸叔丁基酯-乙氧基)苯并咪喃-2-基，5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-基，5-(2-哌嗪-1-基-乙氧基)苯并咪喃-2-基，5-(2-环己基-乙氧基)-苯并咪喃-2-基；更具体地 C₁₋₆ 烷氧基取代的苯并咪喃基，如 7-甲氧基-苯并咪喃-2-基，5-甲氧基-苯并咪喃-2-基，5,6-二甲氧基-苯并咪喃-2-基，具体地卤素取代的苯并咪喃基，更具体地 5-氟-苯并咪喃-2-基，5,6-二氟-苯并咪喃-2-基，具体地 C₁₋₆ 烷基取代的苯并咪喃基，最具体地 3-甲基-苯并咪喃-2-基，3,5-二甲基苯并咪喃-2-基；和 3-乙基-苯并咪喃-2-基。还包括 5-氟
- 25 3-甲基苯并咪喃-2-基，6-氟-3-甲基苯并咪喃-2-基，5-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-2-基，4-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-2-基，和 6-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-
- 30

2-基；

萘并[2,1-*b*]呋喃基，特别是萘并[2,1-*b*]呋喃-2-基，烷基取代的萘并[2,1-*b*]呋喃基，特别是1-甲基-萘并[2,1-*b*]呋喃-2-基，

5 苯并[*b*]噻吩基，具体地苯并[*b*]噻吩-2-基；具体地 C_{1-6} 烷氧基取代的苯并[*b*]噻吩基，更具体地5,6-二甲氧基-苯并[*b*]噻吩-2-基；

喹啉基，具体地喹啉-2-基，喹啉-3-基，喹啉-4-基，喹啉-6-基，和喹啉-8-基；

喹喔啉基，具体地喹喔啉-2-基；

1,8-二氮杂萘基，具体地1,8-二氮杂萘-2-基；

10 吡啶基，具体地吡啶-2-基，具体地吡啶-6-基，吡啶-5-基，具体地 C_{1-6} 烷基取代的吡啶基，更具体地N-甲基-吡啶-2-基；

吡啶基，具体地吡啶-2-基，吡啶-3-基，吡啶-5-基，具体地 C_{1-6} 烷基取代的吡啶基，更具体地2-甲基-吡啶-5-基，氧代吡啶，具体地1-氧基-吡啶-2-基，和1-氧代吡啶-3-基；

15 呋喃并[3,2-*b*]吡啶基，具体地呋喃并[3,2-*b*]吡啶-2-基，和 C_{1-6} 烷基取代的呋喃并[3,2-*b*]吡啶基，具体地3-甲基-呋喃并[3,2-*b*]吡啶-2-基；

噻吩基，具体地噻吩-3-基和噻吩-2-基，具体地 C_{1-6} 烷基取代的噻吩基，更具体地5-甲基-噻吩-2-基和5-甲基-噻吩-3-基，具体地卤素取代的噻吩基，更具体地4,5-二溴-噻吩-2-基；

20 噻吩并[3,2-*b*]噻吩，具体地噻吩并[3,2-*b*]噻吩-2-基，更具体地 C_{1-6} 烷基取代的噻吩并[3,2-*b*]噻吩-2-基，更具体地5-叔丁基-3-甲基-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-2-基；

异噁唑基，具体地异噁唑-4-基，具体地 C_{1-6} 烷基取代的异噁唑基，更具体地3,5-二甲基-异噁唑-4-基

25 噁唑基，具体地噁唑-4-基，更具体地5-甲基-2-苯基噁唑-4-基，2-苯基-5-三氟甲基-噁唑-4-基；和

1H-苯并咪唑基，具体地1H-苯并咪唑-5-基，

R^9 选自：

甲基；

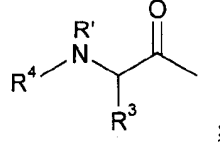
30 乙基，具体地 C_{1-6} 烷基-取代的乙基，更具体地2-环己基-乙基；
醛；

- 丙基；
 丁基，具体地 C_{1-6} 丁基，更具体地 3-甲基丁基；
 叔丁基，特别是当 R^2 是 $R^9OC(O)$ 时；
 异戊基；
- 5 苯基，具体地卤素取代的苯基，更具体地 3,4-二氯苯基，4-溴苯基，2-氟苯基，3-氟苯基，4-氟苯基，2-氯苯基，3-氯苯基，4-氯苯基，具体地 C_{1-6} 烷氧基苯基，更具体地 3-甲氧基苯基，4-甲氧基苯基，3,4-二甲氧基苯基，具体地氰基苯基，更具体地 2-氰基苯基；具体地 C_{1-6} 烷基取代的苯基，更具体地为 4-乙基-苯基，2-甲基苯基，4-甲基苯基，更具体地， C_{1-6} 烷基磺酰基取代的苯基，更具体为 4-甲基磺酰基苯基和 2-甲磺酰基苯基；
 甲苯甲酰基，具体地 Het-取代的甲苯甲酰基，更具体地 3-(吡啶-2-基)甲苯甲酰基；
 萘基，尤其是萘-2-基；
 苯甲酸，具体地 2-苯甲酸；
- 15 苯并[1,3]二氧杂环戊烯基，具体地苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基；
 苯并[1,2,5]噁二唑基，具体地苯并[1,2,5]噁二唑-4-基；
 吡啶基，具体地吡啶-2-基，吡啶-3-基，具体地 1-氧代-吡啶基，更具体地 1-氧代-吡啶-2-基，1-氧代-吡啶-3-基；具体地 C_{1-6} 烷基吡啶基，更具体地 3-甲基-吡啶-2-基，6-甲基-吡啶-2-基，
- 20 噻吩基，具体地噻吩-2-基；
 噻唑基，具体地噻唑-2-基；
 1H-咪唑基，具体地 1H-咪唑-2-基，1H-咪唑-4-基，更具体地 C_{1-6} 烷基取代的咪唑基，还更具体地 1-甲基-1H-咪唑-2-基，1-甲基-1H-咪唑-4-基和 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基；
- 25 三唑基，具体地 1H-[1,2,4]三唑基，更具体地 1H-[1,2,4]三唑-3-基，更具体地 C_{1-6} 烷基取代的 1H-[1,2,4]三唑基，还更具体地 5-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基；和
 异噁唑基，具体地异噁唑-4-基，具体地 C_{1-6} 烷基取代的异噁唑基，更具体地 3,5-二甲基-异噁唑-4-基；
- 30 R' 是 H；
 R'' 是 H；和

R^{'''}是H。

还更优选的式I化合物是其中：

R¹是



5 R²是R⁹SO₂;

R³是异丁基;

R⁴是R⁵C(O);

R⁵选自如下一组：3-甲基-苯并呋喃-2-基，噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基，5-甲氧基苯并呋喃-2-基，喹啉-2-基和喹啉-2-基，优选3-甲基-苯并呋喃-2-基;

10 R⁹选自如下一组：吡啶-2-基和1-氧代-吡啶-2-基，优选地1-氧代吡啶-2-基。

R¹是H; 和

R^{'''}是H。

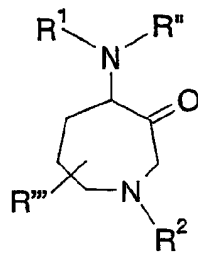
下列为最优选的化合物，其中：

15 R⁵为3-甲基-苯并呋喃-2-基;

R⁹是1-氧代-吡啶-2-基。

本发明实施方案(IA)提供式IA的化合物：

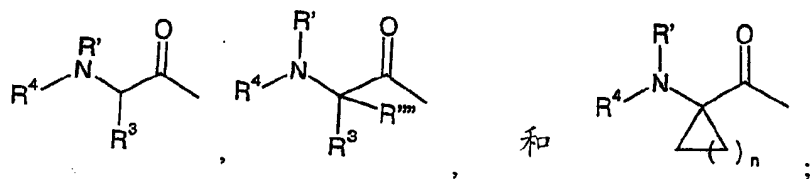
20



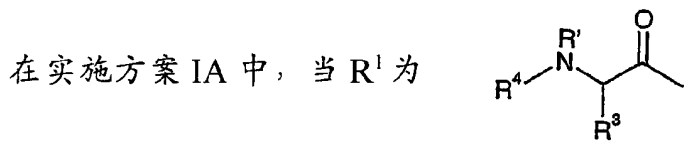
IA

其中：

25 R¹选自：



- R^2 选自： C_{1-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基， $HetC_{0-6}$ 烷基， $R^9C(O)-$ ， R^9SO_2- ， $R^9R^{11}NC(O)-$ ，和 $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ ；
- R^3 选自： C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， $Het-C_{0-6}$ 烷基和 $Ar-C_{0-6}$ 烷基，优选地 C_{1-6} 烷基；
- 5 R^3 和 R' 可相连形成吡咯烷，哌啶或吗啉环；
- R^4 是 $R^5C(O)-$ ；
- R^5 选自： C_{1-6} 烷基和 $Het-C_{0-6}$ 烷基，优选地 $Het-C_{0-6}$ 烷基；
- R^9 选自： C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基和 $Het-C_{0-6}$ 烷基；
- 10 R^{11} 选自： H ， C_{1-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基和 $HetC_{0-6}$ 烷基，优选地 H ；
- R' 是 H ；
- R'' 是 H ；
- R''' 选自： H 和 C_{1-6} 烷基，优选地 H ；
- R'''' 选自： C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基 C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， $HetC_{0-6}$ 烷基和 ArC_{0-6} 烷基；和
- 15 n 为整数 1 至 5，优选地 n 是 3；和药物可接受盐，水合物和溶剂化物。



- 20 R^3 优选地为 C_{1-6} 烷基；
- R^3 更优选地选自：丁-2-基和异丁基。
- R^3 优选地异丁基。
- R^4 为 $R^5C(O)-$ 。
- R^5 选自： C_{1-6} 烷基和 $Het-C_{0-6}$ 烷基，优选地 $Het-C_{1-6}$ 烷基；
- 25 更优选地， R^5 选自：
- 哌啶-乙基，特别是哌啶-1-基-乙基；
- 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基，特别是苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基；
- 咪喃基，特别是咪喃-2-基，特别是芳基取代的咪喃基，如 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-基，更特别是 C_{1-6} 烷基取代的咪喃基，更特别是 3-甲基-咪喃-2-基，4-甲基-咪喃-2-基，2,5-二甲基-咪喃-2-基，和 2,4-二甲基-咪喃-3-基；
- 30 基；

5 苯并咪喃基，特别是苯并咪喃-2-基，特别是 C_{1-6} 烷氧基取代的苯并咪喃基，更特别是 5-甲氧基-苯并咪喃-2-基，特别是卤素取代的苯并咪喃基，更特别是 5-氟-苯并咪喃-2-基，特别是 C_{1-6} 烷基取代的苯并咪喃基，最特别是 3-甲基-苯并咪喃-2-基，3,5-二甲基-苯并咪喃-2-基，和 3-乙基-苯并咪喃-2-基；以及 5-氟-3-甲基-苯并咪喃-2-基，5-甲氧基-3-甲基苯并咪喃-2-基，4-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-2-基，和 6-甲氧基-3-甲基苯并咪喃-2-基；

萘并[2,1-b]-咪喃基，特别是萘并[2,1-b]-咪喃-2-基， C_{1-6} 烷基取代的萘并[2,1-b]-咪喃基，特别是 1-甲基-萘并[2,1-b]-咪喃-2-基；

10 苯并[b]噻吩基，特别是苯并[b]噻吩-2-基；

喹啉基，特别是喹啉-2-基；

喹喔啉基，特别是喹喔啉-2-基；

吡啶基，特别是吡啶-2-基，吡啶-3-基，吡啶-5-基，和氧代-吡啶基，特别是 1-氧代-吡啶-2-基和 1-氧代-吡啶-3-基；

15 furo[3,2-b]-吡啶基，特别是 furo[3,2-b]-吡啶-2-基， C_{1-6} 烷基取代的 furo[3,2-b]-吡啶-2-基，特别是 3-甲基-furo[3,2-b]-吡啶-2-基；

噻吩基(thiophenyl)，特别是噻吩-3-基，和噻吩-2-基， C_{1-6} 烷基取代的噻吩基，特别是 5-甲基-噻吩-2-基和 5-甲基-噻吩-3-基；和

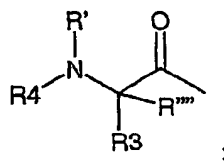
噻吩并[3,2-b]噻吩，特别是噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基；和

1H-苯并咪唑基，特别是 1H-苯并咪唑-5-基。

20 R^5 是更优选地选自：

3-甲基-苯并咪喃-2-基，噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基，5-甲氧基苯并咪喃-2-基，喹喔啉-2-基，和喹啉-2-基。

25 在实施方案 IA，当 R^1 是



25

R^3 选自： C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，Het- C_{0-6} 烷基和 Ar- C_{0-6} 烷基。

R^3 优选地为 C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基，和 Ar- C_{0-6} 烷基。

30 R^3 更优选地选自甲基，乙基，n-丙基，n-丁基，异丁基，t-丁基，环己基甲基，和甲苯甲酰基。

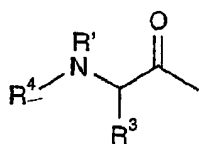
R''' 选自： C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，Het- C_{0-6}

烷基和 ArC_{0-6} 烷基；

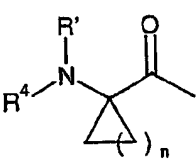
R^{III} 优选地 C_{1-6} 烷基； R^{III} 更优选地选自甲基，乙基，n-丙基，n-丁基，异丁基和 t-丁基。最优选地 R^{III} 是甲基。

在这些化合物中， R^1 和 R^4 如上所述

5



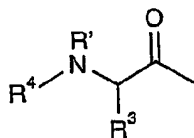
10

在实施方案 IA，当 R^1 是  :

n 为 1 至 5 的整数；优选地 3；和

R 和 R^4 如上所述，其中

15



该环为未取代的或被一个或多个下列基团取代： C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基-
20 C_{0-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， HetC_{0-6} 烷基， ArC_{0-6} 烷基，或卤素。

该环优选地为未取代的。

在实施方案 IA 中， R^2 选自： C_{1-6} 烷基， Ar-C_{0-6} 烷基， Het-C_{0-6} 烷基， $\text{R}^9\text{C(O)-}$ ， R^9SO_2- ， $\text{R}^9\text{R}^{11}\text{NC(O)-}$ ，和 $\text{R}^9\text{SO}_2\text{R}^{11}\text{NC(O)-}$ 。

更优选地 R^2 选自： Ar-C_{0-6} 烷基， $\text{R}^9\text{C(O)-}$ ， R^9SO_2 ，和 $\text{R}^9\text{R}^{11}\text{NC(O)-}$ 。

25 更优选地， R^2 选自： Ar-C_{0-6} 烷基， $\text{R}^9\text{C(O)-}$ ，和 R^9SO_2 。

最优选地 R^2 为 R^9SO_2 。

在这些实施方案：

R^9 选自： C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基， Ar-C_{0-6} 烷基，和 Het-C_{0-6} 烷基。

30 R^9 是优选地选自： C_{1-6} 烷基， Ar-C_{0-6} 烷基，和 Het-C_{0-6} 烷基。

更优选地， R^9 选自：

- 乙基，特别是 C_{1-6} 烷基-取代的乙基，更特别是 2-环己基-乙基；
 丙基，特别是丙-1-基；
 异戊基；
 丁基，特别是丁-1-基；
- 5 苯基，特别是卤素取代的苯基，更特别是 3-氟苯基，4 氟苯基，2-氯苯基；特别是 C_{1-6} 烷基取代的苯基，更特别是 4 乙基-苯基，2-甲基苯基，4-甲基苯基，特别是 C_{1-6} 烷基磺酰取代的苯基，更特别是 4-甲烷磺酰苯基，和 2-甲烷磺酰苯基；
 吡啶基，特别是吡啶-2-基，1-氧-吡啶基，更特别是 1-氧-吡啶-2-基；
- 10 1H-咪唑基，特别是 1H-咪唑-2-基 C_{1-6} 烷基取代的咪唑基，特别是 1-甲基-1H-咪唑-2-基；和
 异噁唑，特别是异噁-4-基， C_{1-6} 烷基取代的异噁唑，特别是 3,5-二甲基-异噁-4-基。
 当 R^2 为 R^9SO_2 ， R^9 最优选地选自：吡啶-2-基和 1-氧-吡啶-2-基。
- 15 当 R^2 为 $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ ， R^9 优选地 Ar- C_{0-6} 烷基，更优选地为 Ar，最优选地取代的苯基如 2-甲基苯基，4-甲基苯基，2-氯苯基，4-氟苯基。
 当 R^2 为 $R^9C(O)-$ ， R^9 是优选地选自 C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基，和 Het- C_{0-6} 烷基，更优选地 1-氧-吡啶-2-基，2-环己基乙基，和异戊基。
 当 R^2 为 $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ ， R^{11} 选自：H， C_{1-6} 烷基，Ar- C_{0-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基。优选地在这些实施方案中， R^{11} 为 H。
- 20 R^2 可适合地选自： C_{1-6} 烷基，Ar- C_{0-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基，优选地 C_{1-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基，
 当 R^2 为 Ar- C_{0-6} 烷基， R^2 优选地为苯基，特别是取代的苯基，更特别是卤素取代的苯基，更特别是 2-氟苯基。
- 25 当 R^2 为 C_{1-6} 烷基， R^2 优选地选自 1-丙基，1-丁基，和 1-戊基。
 当 R^2 为 Het- C_{0-6} 烷基，Het- C_{0-6} 烷基优选地 Het-甲基，和 Het-甲基中的 Het 优选地选自：
 吡啶基，特别是吡啶-2-基， C_{1-6} 烷基吡啶基，特别是 6-甲基-吡啶-2-基；
 噻吩基，特别是噻吩-2-基；
- 30 苯并[b]噻吩-2-基；
 噻唑基，特别是噻唑-4-基如异噻唑-3-基；

1H-咪唑基，特别是 1H-咪唑-2-基，C₁₋₆ 烷基取代的咪唑基，特别是 1-甲基-1H-咪唑-2-基；

三唑基，特别是 3H-[1,2,3]三唑基，更特别是 3H-[1,2,3]三唑-4-基，特别是 C₁₋₆ 烷基取代的 3H-[1,2,3]三唑基，更特别是 3-苯基-3H[1,2,3]三唑基-4-基；

喹啉基，特别是喹啉-2-基，喹啉-2-基；

呋喃基，特别是呋喃-2-基，特别是取代的呋喃基，如 5-乙基-呋喃 2-基；

噻吩并[3,2-b]噻吩，特别是噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基，C₁₋₆ 烷基取代的噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基，特别是 3,4-二甲基-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基。

实施方案 IA 的化合物与说明书中所述的式 1 化合物应用相同。实施方案 IA 化合物可配制成药物组合物和用于说明书中所述的式 1 化合物的治疗方法。

选自下列式 I 的化合物是本发明特别优选的实施方案：

15 实施例化学名

No.

1 {(S)-1-[1-((S)-2-苄氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]氨基甲酸苄基酯}；

2 亚萘基-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺；

3 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺；

4 苯并呋喃-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺；

25 5 苯并[b]噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺；

6 亚萘基-2-磺酰基[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺；

30 7 喹啉-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺；

8 3,4-二氯苯甲酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲

- 基-丁基]酰胺；
- 9 4-{(S)-甲基-2-[(啉啉-2-羰基)-氨基]戊酰基氨基}-3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]氮杂环庚鎗[azepanium]；
- 10 1-((S)-2-苄氧基羰基氨基-4-甲基-戊基)-4-{(S)-4-甲基-2-[(2-啉啉-2-羰基)-氨基]-戊酰基氨基}-3-氧代-氮杂环庚鎗；
- 11 1-苯甲酰基-4-((S)-2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-羰基氨基)-4-甲基戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚鎗；
- 12 1-苯甲酰基-4-((S)-2-(4-氟-苯甲酰基氨基)-4-甲基-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚鎗；
- 10 13 3-氧代-4-((S)-4-甲基-2-[[5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羰基]氨基]-戊酰基氨基)-1-(4-甲基-戊酰基)-氮杂环庚鎗；
- 14 5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-苯磺酰基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺；
- 15 15 4-((S)-4-甲基-2-[[5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羰基]氨基]-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚烷-1-羧酸苯基酰胺；
- 16 5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙酰基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺；
- 17 5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(苯甲酰基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺；
- 20 18 5-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-苯磺酰基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基丁基]酰胺；
- 19 5-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-苯磺酰基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺；
- 20 5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺；
- 25 21 萘-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺；
- 22 1H-吡啶-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺；
- 30 23 1H-吡啶-2-羧酸[(S)-1-(1-苯磺酰基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺；

- 24 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-苯磺酰基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺；
- 25 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基]酰胺；
- 5 26 5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-(3-氧代-1-苯乙基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基]酰胺；
- 27 亚萘基-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-(3-氧代-1-苯乙基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基]酰胺；
- 28 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 10 29 亚萘基-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 30 5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 15 31 4-((S)-4-甲基-2-[(5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧基]-氨基)-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯；
- 32 4-((S)-4-甲基-2-[(5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-(3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基]酰胺；
- 33 4-甲基-戊酸{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]-氮杂环庚-4-基}-酰胺；
- 20 34 ((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-亚萘基-2-甲基-氨基甲酸叔丁酯；
- 35 (S)-4-甲基-2-[(亚萘-2-基甲基)-氨基]-戊烯酸[3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]-氮杂环庚-4-基]-酰胺；
- 25 36 4-[2-(2-((S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基氨基甲酰基)-苯并咪喃-5-基氧)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯；
- 37 5-(2-Piperizin-1-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-丁基}-酰胺；
- 38 5-(2-环己基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 30 39 5-(2-环己基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-

- 吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺;
- 40 4-[2-(2-((S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙基[氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基氨基甲酰基]-苯并咪唑-5-基氧)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯;
- 5 41 5-(2-piperizin-1-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺;
- 42 (S)-4-甲基-2-(甲基-萘-2-基甲基-氨基)戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基]-酰胺;
- 43 (S)-4-甲基-2-(甲基-萘-2-基甲基-氨基)戊酸{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]-氮杂环庚-4-基}酰胺;
- 10 44 5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羧酸甲基((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙酰基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺;
- 45 苯并咪唑-2-羧酸甲基{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}酰胺;
- 15 46 2,2,2-三氟-N-((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-N-亚萘-2-基甲基-乙酰胺;
- 47 4-[(S)-(甲烷磺酰基-亚萘-2-基甲基-氨基)-4-甲基-戊酰基氨基]-3-氧代-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯;
- 48 喹啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 20 49 喹啉-8-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 50 喹啉-6-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 25 51 喹啉-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 52 喹啉-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 53 异喹啉-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 30 54 异喹啉-1-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基

- 氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 55 喹喔啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 56 苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 57 1,8-二氮杂萘-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 58 1H-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 59 5-甲氧基-苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 60 5-溴-咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 61 咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 62 5-硝基-咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 63 5-(4-硝基-苯基)-咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 64 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 65 四氢-咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 66 (S)-4-甲基-2-(2-苯氧基-乙酰基氨基)-戊酸[3-氧代(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺；
- 67 (S)-2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙酰基氨基]-4-甲基-戊酸[3-氧代-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺；
- 68 苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-羧基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-丁基}-酰胺；
- 69 苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-羧基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；

- 70 4-((S)-2-叔丁基羰基氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯；
- 71 5,6-二甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 5 72 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(5-甲基-1H[1,2,4]三唑-3-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]丁基}酰胺；
- 73 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-3-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 74 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1H-咪唑-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环
- 10 庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 75 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 76 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 15 77 5-(4-氧-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 78 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-3-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 79 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-3-磺酰)-氮杂环
- 20 庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 80 喹啉-3-羧酸{(S)-1-(3,4-二氯-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 81 5-羟基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 25 82 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 83 2-(4-((S)-2-((苯并咪喃-2-羰基)-氨基)-4-甲基-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚烷-1-磺酰)-苯甲酸；
- 84 3-(4-((S)-2-((苯并咪喃-2-羰基)-氨基)-4-甲基戊酰基氨基)-3-氧代-氮
- 30 杂环庚烷-1-磺酰)-苯甲酸；
- 85 苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂

- 环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 86 5-溴-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 87 5,6-二甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 5 88 1-氧-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 89 (S)-4-甲基-2-(吡啶-2-磺酰氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺；
- 10 90 (S)-2-(3-苄基-脲基)-4-甲基-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺；
- 91 (S)-4-甲基-2-(3-苄基-脲基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺；
- 92 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[6,6-二甲基-3-氧代-1-(吡啶-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 15 93 5-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 94 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 20 95 喹啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 96 喹啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 97 噻吩-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 25 98 1H-吡啶-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 99 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 30 100 咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；

- 101 (S)-4-甲基-2-(2-噻吩-2-基-乙酰基氨基)-戊酸[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺;
- 102 1H-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 5 103 4-氟-[(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-氨基甲酰基]-丁基]-苯甲酰胺;
- 104 5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-(1-氧-吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 105 噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-10 4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 106 3-甲基-苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 107 6-甲基-N-[(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基]-烟酰胺;
- 15 108 (S)-4-甲基-2-(2-噻吩基-乙酰基氨基)-戊酸-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-丁基}酰胺;
- 109 1H-吡啶-6-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 110 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 20 111 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]dioxepine-7-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]丁基}酰胺;
- 112 5-甲基-噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 25 113 4,5-二溴-噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 114 3,5-二甲基-异噁唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 115 (S)-2-(2-苄氧基-乙酰基氨基)-4-甲基-戊酸[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基]-酰胺;
- 30 116 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶

- 2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 117 5-甲基-2-苯基-噁唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]丁基}酰胺;
- 118 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,4-二甲氧基苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 119 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(4-溴苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 120 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(苯并[1,2,5]噁二唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 121 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,5-二甲基-噁唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 122 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 123 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 124 5-叔丁基-3-甲基-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 125 5-甲基-2-苯基-噁唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 126 2-苯基-5-三氟甲基-噁唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 127 喹啉-2-羧酸[(S)-1-(1-甲烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺;
- 128 1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸[(S)-1-(1-甲烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺;
- 129 呋喃-2-羧酸{[(S)-1-(1-甲烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基氨基甲酰基]-甲基}-酰胺;
- 130 5-甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸[(S)-1-(1-甲烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺;
- 131 喹喔啉-2-羧酸[(S)-1-(1-甲烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺;

- 132 5-(4-氯-苯基)-呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 133 (S)-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰基氨基]-4-甲基-戊酸(1-甲烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基)-酰胺;
- 5 134 喹啉-2-羧酸{[(S)-1-[1-(2-腈基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺};
- 135 1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氰基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 136 呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氰基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基氨基甲酰基}-甲基)-酰胺;
- 10 137 5-甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氰基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 138 喹喔啉-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氰基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 15 139 (S)-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰基氨基]-4-甲基-戊酸[1-(2-氰基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基]-酰胺;
- 140 喹啉-2-羧酸{[(S)-1-[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺};
- 141 1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸{[(S)-1-[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}酰胺;
- 20 142 呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基氨基甲酰基}-甲基)-酰胺;
- 143 5-甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸{[(S)-1-[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺};
- 25 144 喹喔啉-2-羧酸{[(S)-1-[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺};
- 145 (S)-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰基氨基]-4-甲基-戊酸[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基]-酰胺;
- 146 1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸{[(S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺};
- 30 147 呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲

- 酰基]-3-甲基-丁基氨基甲酰基}-甲基)-酰胺;
- 148 5-甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸{[(S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺};
- 149 喹喔啉-2-羧酸{[(S)-1-[1-(4-氟苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺};
- 5 150 (S)-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰基氨基]-4-甲基-戊酸[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基]-酰胺;
- 151 苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 10 152 5-甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 153 7-甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 154 5,6-二甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 15 155 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 156 苯并[b]噻吩-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 20 157 1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 158 喹喔啉-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 159 苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺};
- 25 160 5-甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 161 7-甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 30 162 5,6-二甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;

- 163 5-甲基-苯并咪喃-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}\}$ -酰胺;
- 164 苯并[b]噻吩-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}\}$ -酰胺;
- 5 165 1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}\}$ -酰胺;
- 166 (S)-4-甲基-2-(1-氧-吡啶-2-磺酰氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺;
- 167 喹喔啉-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}\}$ -酰胺;
- 10 168 5-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸- $\{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}\}$ -酰胺;
- 169 7-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸- $\{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}\}$ -酰胺;
- 15 170 5,6-二甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸- $\{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}\}$ -酰胺;
- 171 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸- $\{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}\}$ -酰胺;
- 172 苯并[b]噻吩-2-羧酸- $\{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}\}$ -酰胺;
- 20 173 1-甲基-1-H-吡啶-2-羧酸- $\{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}\}$ -酰胺;
- 174 喹喔啉-2-羧酸- $\{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}\}$ -酰胺;
- 25 175 苯并咪喃-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}\}$ -酰胺;
- 176 5-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}\}$ -酰胺;
- 177 7-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}\}$ -酰胺;
- 30 178 5,6-二甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮$

- 杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 179 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 180 苯并[b]噻吩-2-羧酸-{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 5
- 181 1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸-{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 182 喹喔啉-2-羧酸-{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 10
- 183 苯并咪喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 184 5-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 185 7-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 15
- 186 5,6-二甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 187 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 20
- 188 苯并[b]噻吩-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 189 1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 190 喹喔啉-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 25
- 191 苯并咪喃-2-羧酸-{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 192 苯并咪喃-2-羧酸-{(S)-3-甲基-1-[(2,2', 4-trideuterio)-3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 30
- 193 苯并咪喃-2-羧酸-{(S)-2-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；

- 194 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丙基}-酰胺;
- 195 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-2-环己基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺;
- 5 196 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺;
- 197 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲烷亚磺酰-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丙基}-酰胺;
- 198 苯并咪喃-2-羧酸{[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-甲基}-酰胺;
- 10 199 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-戊基}-酰胺;
- 200 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 15 201 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-2-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丙基}-酰胺;
- 202 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-2-羟基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丙基}-酰胺;
- 203 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-2-苯基-乙基}-酰胺;
- 20 204 1-(苯并咪喃-2-羧基)-吡咯烷-2-羧酸[3-氧代-1(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺;
- 205 3,4-二甲氧基-N-{(S)-1-[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰胺;
- 25 206 苯并[b]噻吩-2-羧酸-{(S)-1-[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 207 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸{(S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 208 (S)-2-(2-苄氧基-乙酰基氨基)-4-甲基-戊酸[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基]-酰胺;
- 30 209 苯并[b]噻吩-2-羧酸-{(S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基

- 氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 210 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-苯甲酰基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 211 (S)-4-甲基-2-(喹啉-8-磺酰氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺；
- 5 212 (S)-4-甲基-2-(亚萘基-2-磺酰氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺；
- 213 苯并呋喃-2-羧酸-[(S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 10 214 N-[(S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-3,4-二甲氧基-苯甲酰胺；
- 215 环己烷羧酸{(S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 216 (S)-2-(2-苄氧基-乙酰基氨基)-4-甲基-戊酸[1-(甲烷磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基]-酰胺；
- 15 217 苯并[b]噻吩-2-羧酸-[(S)-1-(1-甲烷磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 218 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸-[(S)-1-(1-甲烷磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 20 219 苯并呋喃-2-羧酸-[(S)-1-(1-甲烷磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 220 N-[(S)-1-(1-甲烷磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-3,4-二甲氧基-苯甲酰胺；
- 221 (S)-2-(2-苄氧基-乙酰基氨基)-4-甲基-戊酸[1-(2-氟基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基]-酰胺；
- 25 222 N-[(S)-1-[1-(2-氟基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-4-甲烷磺酰-1-苯甲酰胺；
- 223 苯并[b]噻吩-2-羧酸-[(S)-1-[1-(2-氟基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 30 224 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸-[(S)-[1-(2-氟基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺；

- 225 (S)-4-甲基-2-[4-氧代-4-((4-苯氧基-苯基)-丁酰氨基)戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺;
- 226 N-I(S)-1-[(I-(2-氟基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-3,4-二甲氧基-苯甲酰胺;
- 5 227 环己烷羧酸{(S)-1-[1-(4-甲氧基苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 228 4-甲磺酰-N-[(S)-1-[4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-氨基甲酰基]-3-甲基-丁基-苯甲酰胺;
- 229 4-甲磺酰-N-[(S)-1-[4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-氨基甲酰基]-3-甲基-丁基-苯甲酰胺;
- 10 230 (I(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基氨基甲酰基)-氨基甲酸苄基酯;
- 231 (S)-2-[5-(4-甲氧基-苯基)-戊酰基氨基]-4-甲基-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺;
- 15 232 (S)-2-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基-苯基)-乙酰基氨基]-4-甲基戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺;
- 233 5,6-二氟-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 234 (S)-4-甲基-2-(5-氧代-己酰氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺;
- 20 235 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 236 5-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 25 237 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]丁基}酰胺;
- 238 7-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 239 5,6-二甲氧基-苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺;
- 30 240 (R)-1-苄基-5-氧代-吡咯烷-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-(吡啶-2-磺

- 酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 241 (S)-1-苄基-5-氧代-吡咯烷-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 242 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-2-环丙基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环
- 5 庚-4-基氨基甲酰基]-乙基]-酰胺；
- 243 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基 sulfany1-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丙基]-酰胺；
- 244 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-2-亚萘-2-基-1-[3-氧代-1(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基]-酰胺；
- 10 245 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 246 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]丁基}酰胺；
- 247 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧
- 15 代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 248 5-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 249 5,6-二氟-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 20 250 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-2-环己基-1-{3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺；
- 251 5-(4-氯-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-2-环己基-1-{3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺；
- 252 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[6-甲基-3-氧代-1-(吡啶-磺酰基)-氮
- 25 杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 253 5-(4-氯-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-2-环己基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]乙基}-酰胺；
- 254 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-2-环己基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺；
- 30 255 5-氟-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；

- 256 5,6-二甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-2-环己基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]乙基}-酰胺;
- 257 5,5-双-(4-甲氧基-苯基)-戊-4-烯酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]}-丁基}-酰胺;
- 5 258 喹啉-8-羧酸{(S)-2-亚萘-2-基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺;
- 259 亚萘基-1-羧酸{(S)-2-亚萘-2-基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺;
- 260 喹啉-8-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-2-苯基-乙基}-酰胺;
- 10 261 二氮杂萘-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 262 亚萘基-1-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-2-苯基-乙基}-酰胺;
- 15 263 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(环己基-丙酰基propionyl)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺; propionyl 译为丙酰基。
- 264 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(4-甲基-戊酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 265 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-羰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 20 266 (S)-乙酰基氨基-4-甲基-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺;
- 267 喹啉-2-羧酸{1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-戊基}-酰胺;
- 25 268 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(环己基-丙酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 269 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(4-甲基-戊酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 270 喹啉-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-2-苯基-乙基}-酰胺;
- 30 271 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-2-苄氧基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环

- 庚烷-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺；
- 272 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-2-羟基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚烷-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺；
- 273 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 5 274 7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 275 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 10 276 苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 277 1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 278 喹啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
- 15 279 喹啉-2-羧酸{[(S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 下列化合物是本发明特别优选的实施方案：
- 280 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 20 281 (S)-4-甲基-2-(3-吡啶-1-基-丙酰基氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺；
- 282 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[-(4-乙基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 25 283 5-(3-三氟甲基-苯基)-呋喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-(1-氧-吡啶-2-基)-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺；
- 284 苯并[1,3]-间二氧杂环戊烯-5-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-氧-吡啶-2-基)-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺；
- 285 5-(3-三氟甲基-苯基)-呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-环己基-丙酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 30 286 苯并[1,3]-间二氧杂环戊烯-5-羧酸{(S)-1-[1-(3-环己基-丙酰基)-3-氧

- 代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 287 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(4-甲基-戊酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 288 苯并[1,3]-间二氧杂环戊烯-5-羧酸{(S)-1-[1-(4-甲基戊酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 289 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺
- 290 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-[3-氧代-1-(乙烷磺酰-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-1-丁基]-酰胺；
- 291 5-氟-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 292 5-氟-3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 293 6-氟-3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 294 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(R)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 295 3-甲基-furo[3,2-b]-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 296 5-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 297 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 298 苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 299 3-甲基-咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 300 喹啉-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 301 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；

- 302 喹喔啉-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 303 噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 5 304 5-甲基-噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 305 5-甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺;
- 306 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺;
- 10 307 苯并[b]噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺;
- 308 3-甲基-呋喃-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺;
- 15 309 喹啉-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺;
- 310 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺;
- 311 喹喔啉-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺;
- 20 312 噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺;
- 313 5-甲基-噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺;
- 25 314 5-甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺;
- 315 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺;
- 316 苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺;
- 30 317 3-甲基-呋喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺;

- 基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 318 2,5-二甲基-咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 319 喹啉-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 5 320 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 321 喹喔啉-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 10 322 噻吩-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 323 5-甲基-噻吩-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺；
- 324 5-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]丁基}-酰胺；
- 15 325 3,5-二甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 326 3-乙基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 20 327 4-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]丁基}-酰胺；
- 328 1-甲基-萘并[2,1-b]-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 329 6-甲氧基-3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]丁基}-酰胺；
- 25 330 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{1,3-二甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 331 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-喹啉-2-基甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 30 332 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-喹啉-2-基甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；

- 333 苯并[b]噻吩-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-喹啉-2-基甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基]-酰胺;
- 334 苯并呋喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-2-磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺;
- 5 335 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-2-磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺;
- 336 苯并[b]噻吩-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-2-磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺;
- 337 苯并呋喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-氯-苯磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺;
- 10 338 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-氯-苯磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺;
- 339 苯并[b]噻吩-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-氯-苯磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺;
- 15 340 苯并呋喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[4-氟苯磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺;
- 341 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[4-氟-苯磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺;
- 342 苯并[b]噻吩-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[4-氟-苯磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺;
- 20 343 苯并呋喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-4-磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺;
- 344 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-4-磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺;
- 25 345 苯并[b]噻吩-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-4-磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺;
- 346 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 347 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 30 348 苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-3-氧

- 代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 349 苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 350 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 5 351 2,4-二甲基呋喃-3-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 352 喹喔啉-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 10 353 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 354 喹啉-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 355 4-甲基-噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-Quoro-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 15 356 5-甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 357 4-甲基-呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 20 358 苯并呋喃-2-羧酸[(S)-1-(1-丁基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 359 苯并呋喃-2-羧酸[(S)-1-(1-丙基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺；
- 360 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苄基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 25 361 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；
- 362 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(5-乙基-呋喃-2-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺；
- 30 363 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,4-二甲基-噻吩并[3,2b]噻吩-2-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基丁基}-酰胺；

- 364 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 365 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-[1-(异噻唑-3-基甲基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺];
- 5 366 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-(3-氧代-1-噻吩-2-基甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺;
- 367 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-苯并[b]噻吩-2-基甲基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺;
- 368 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-(3-氧代-1-戊基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺;
- 10 369 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 370 1-氧-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 15 371 2-氧-吡啶-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 372 1H-苯并咪唑-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;
- 373 4-{(S)-2-[(1-苯并咪喃-2-基-甲酰氧基)-氨基]-4-甲基戊酰基氨基}-1-甲基-3-氧代-1-戊基-氮杂环庚酮;
- 20 374 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(1,2-二甲基-1H 咪唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基丁基}-酰胺;
- 375 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(1-甲基-1H 咪唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基丁基}-酰胺;
- 25 376 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(4-甲烷磺酰苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 377 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-甲烷磺酰-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 378 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,5-二甲基-异噻唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺;
- 30 379 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(1S, 2R)-2-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-

氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺；

380 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-环戊基}-酰胺；和

381 Furo[3,2-b]-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺。

实施方案 IA 特别优选的化合物为上述所列的实施例 280 至 381。

本发明具体代表性化合物在实施例 1-381 中给出。

与相应的 5-和 6-元环化合物相比，本发明的 7-元环化合物在酮的 α 碳中心的构型更稳定。

本发明包括本发明化合物的氘代类似物。这类氘代化合物的代表性例子在实施例 192 中给出。本发明氘代化合物的代表性合成途径在下面的流程 4 中给出。与其质子异构体相比，本发明的氘代化合物显示出卓越的手性稳定性。

若可能，本发明还包括这些创造性化合物的季盐。季盐的代表性例子在实施例 373 中给出，其代表性的合成途径为下述流程 6。

定义

本发明包括本发明化合物的所有水合物，溶剂化物，配合物和前药。前药是在体内释放式 I 的活性母体药物的共价键化合物。如果在本发明化合物中存在手性中心或其他形式的异构中心，则所有形式的这类异构体，包括对映体和非对映体，都被本文所覆盖。含有手性中心的本发明化合物可以以外消旋混合物，对映体富集的混合物使用，或可以用任何已知技术分离外消旋混合物和可以单独使用单个对映体。在化合物具有不饱和碳-碳双键的情况下，顺式(Z)和反式(E)异构体都在本发明的范围之内。在化合物可以以互变异构形式，如酮-烯醇互变异构存在的情况下，不管其以平衡状态，或一种占主要地位，各互变异构形式都包括在本发明范围之内。

除非特别说明，在式 I 或其任何亚式中任何位置的任何取代基的意义独立于任何其他位置的其本身的意义，或任何其他取代基的意义。

常用于肽和化学领域的缩写和符号被用于本发明来描述本发明化合物。一般说来，氨基酸的缩写按照 *Eur. J. Biochem.*, 158, 9(1984)中所述的

IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature.

"蛋白酶"是能够催化通过酰胺键的亲核取代而进行的肽和蛋白质的酰胺键裂解, 最终导致水解的酶。这类蛋白酶包括: 半胱氨酸蛋白酶, 丝氨酸蛋白酶, 天冬氨酸蛋白酶, 和金属蛋白酶。本发明化合物能比底物更强地
5 地与酶结合, 并且一般在酶催化的亲核试剂进攻后不裂解。因而它们能够竞争性地防止蛋白酶识别和水解天然底物, 从而作为抑制剂。

本文所用的术语"氨基酸"指丙氨酸, 精氨酸, 天冬酰胺, 天冬氨酸, 半胱氨酸, 谷氨酰胺, 谷氨酸, 甘氨酸, 组氨酸, 异亮氨酸, 亮氨酸, 赖氨酸, 甲硫氨酸, 苯丙氨酸, 脯氨酸, 丝氨酸, 苏氨酸, 色氨酸, 酪氨酸
10 和缬氨酸的 D-或 L-异构体。

本文所用的" C_{1-6} 烷基"包括取代的和未取代的甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基和叔丁基, 戊基, 正戊基, 异戊基, 新戊基和己基和其简单的脂族异构体。 C_{1-6} 烷基可以被选自如下一组基团非强制性取代:
15 OR^{14} ; $C(O)R^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$, $NR^{14,2}$, $R^{14}NC(O)OR^5$, CO_2R^{14} , $CO_2NR^{14,2}$, $N(C=NH)NH_2$, Het, C_{3-6} 环烷基, 和 Ar; 其中 R^5 选自如下一组: H, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基; 和 R^{14} 选自如下一组: H, C_{1-6} 烷基, Ar- C_{0-6} 烷基, 和 Het- C_{0-6} 烷基;

本文所用的" C_{3-6} 环烷基"包括取代的和未取代的环丙烷, 环丁烷, 环戊烷和环己烷。

20 本文所用的" C_{2-6} 烯基"指其中碳-碳单键被碳-碳双键代替的 2 至 6 碳烷基。 C_{2-6} 烯基包括乙烯, 1-丙烯, 2-丙烯, 1-丁烯, 2-丁烯, 异丁烯和几种异构体戊烯和己烯。顺式和反式异构体都包括在内。

" C_{2-6} 炔基"指其中一个碳-碳单键被碳-碳叁键代替的 2 至 6 碳烷基。 C_{2-6} 炔基包括乙炔, 1-丙炔, 2-丙炔, 1-丁炔, 2-丁炔, 3-丁炔和戊炔和己炔的
25 简单异构体。

"卤素"指 F, Cl, Br, 和 I。

"Ar"或"芳基"指苯基或萘基, 非强制性地被一个或多个 Ph- C_{0-6} 烷基; Het- C_{0-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基; Ph- C_{0-6} 烷氧基; Het- C_{0-6} 烷氧基; OH, $(CH_2)_{1-6}NR^{15}R^{16}$; $O(CH_2)_{1-6}NR^{15}R^{16}$; C_{1-6} 烷基, OR^{17} , $N(R^{17})_2$, SR^{17} , CF_3 , NO_2 , CN, CO_2R^{17} ,
30 $CON(R^{17})$, F, Cl, Br 或 I 取代; 其中 R^{15} 和 R^{16} 是 H, C_{1-6} 烷基, Ph- C_{0-6} 烷基, 萘基- C_{0-6} 烷基或 Het- C_{0-6} 烷基; 和 R^{17} 是苯基, 萘基, 或 C_{1-6} 烷基。

本文所用的"Het"或"杂环"表示稳定的 5-至 7-元单环，稳定的 7-至 10-
5 员双环，或稳定的 11-至 18-元三环杂环，它们是饱和或不饱和的，并由碳
原子和一至三个选自 N，O 和 S 的杂原子组成，其中氮和硫杂原子可以非
强制性地被氧化，而氮杂原子可以非强制性地被季铵化，并包括任意的如
10 上定义的杂环与苯环稠合的双环基团。该杂环可以与导致稳定结构产生的
任何杂原子或碳原子连接，并可以非强制性地被一个或两个选自 $C_{0-6}Ar$ ， C_{1-6}
烷基， OR^{17} ， $N(R^{17})_2$ ， SR^{17} ， CF_3 ， NO_2 ， CN ， CO_2R^{17} ， $CON(R^{17})$ ，F，Cl，
Br 和 I 的基团取代，其中 R^{17} 是苯基，萘基，或 C_{1-6} 烷基。这类杂环的例子
15 包括可以通过常规的化学合成途径得到并且稳定的下列基团：哌啶基
(piperidinyl)，哌嗪基，2-氧代哌嗪基，2-氧代哌啶基，2-氧代吡咯烷基，2-
氧代吡咯烷基，吡咯基，4-哌啶酮基，吡咯烷基，吡唑基，吡
唑烷基，咪唑基，吡啶基，1-氧代-吡啶基，吡嗪基，噁唑烷基，噁唑啉基，
噁唑基，异噁唑基，吗啉基，噻唑烷基，噻唑啉基，噻唑基，奎宁环基，
喹啉基，喹啶基，喹啶啉基，异喹啉基，苯并咪唑基，苯并吡喃基，苯并
20 噁唑基，呋喃基，苯并呋喃基，噻吩基(thiophenyl)，苯并[b]噻吩基，噻吩
并[3,2-b]噻吩基，苯并[1,3]二氧杂环戊烯基，1,8-二氮杂萘基，吡喃基，四
氢吡喃基，四氢吡喃基，噻吩基，苯并噁唑基，硫代吗啉基亚砷，硫代吗
啉基砷，和噁二唑基，以及三唑基，噻二唑基，噁二唑基，异噻唑基，咪
唑基，哒嗪基，嘧啶基，三嗪基和四嗪基。本文所用的术语杂原子指氧，
20 氮和硫。

本申请全文所用的术语 C_0 指直接跟随的取代基不存在；例如，在基团
 ArC_{0-6} 烷基中，当 C 是 0 时，取代基是 Ar，例如，苯基。相反，当基团 ArC_{0-6}
烷基鉴定为具体的芳基例如，苯基时，应该理解 C 的数值为 0。

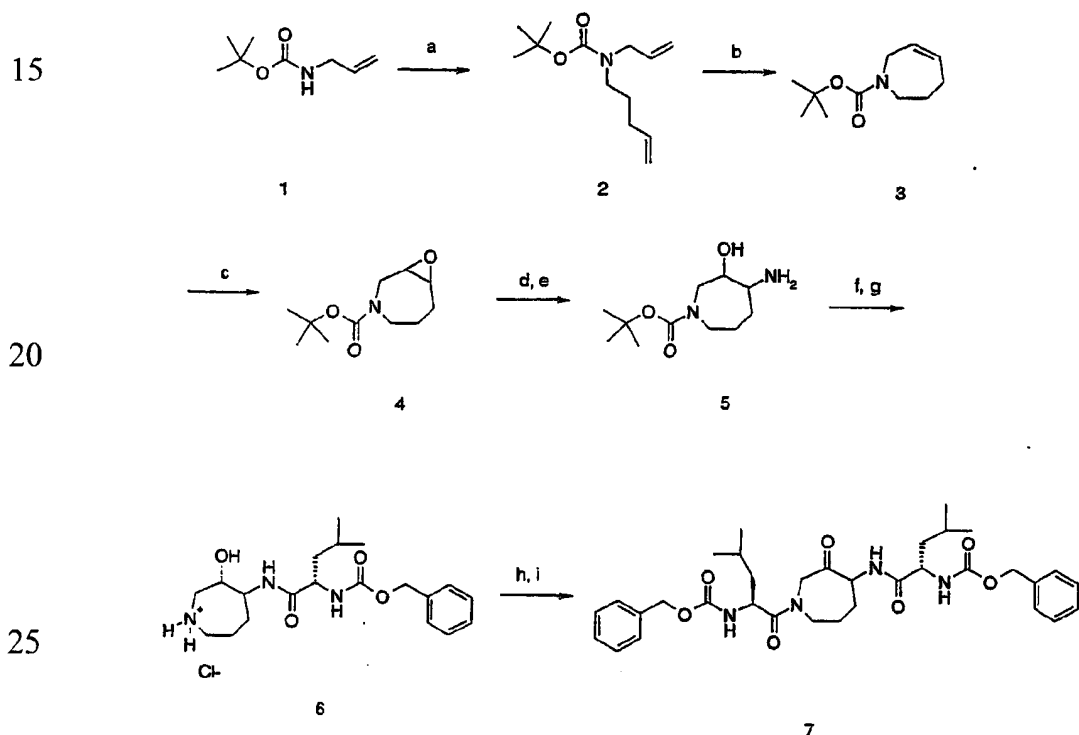
25 一些基团在本文被缩写。t-Bu 指叔丁基，Boc 指 t-丁氧羰基，Fmoc 指
芴基甲氧基羰基，Ph 指苯基，Cbz 指苄氧基羰基。

一些试剂在本文被缩写，m-CPBA 指 3-氯过氧苯甲酸，EDC 指 N-乙基
-N'(二甲基氨基丙基)-碳化二亚胺，DMF 二甲基甲酰胺，DMSO 指二甲亚砷，
TEA 指三乙胺，TFA 三氟乙酸，而 THF 指四氢呋喃。

制备方法

通式 I 的化合物可由流程 1-3 类似的方式制得。用碱如氢氧化钠和 5-溴-1-戊烯对叔丁基 N-烯丙基氨基甲酸酯(1)烷基化得到二烯 2。用 2,6-二异丙基苯基亚氨基 neophylidene 钼双(叔丁氧化物)或双(三环己基膦)苯亚甲基二氯化钌(IV) (Grubbs 开发的烯烃置换催化剂)对二烯 2 进行处理, 得到吡啶因 3。用本领域常用的标准氧化剂如 m-CPBA 对吡啶因 3 进行环氧化得到环氧化物 4。用试剂如叠氮化钠产生亲核环氧化物开环, 得到叠氮醇(未示出), 可在本领域常用的条件下如甲醇中的 1,3-丙烷二硫醇和三乙基氨或在催化剂如碳载钯存在下用氢气还原成氨基醇 5。用酸如 Cbz-亮氨酸在偶合剂如 EDC 存在下对 5 进行酰化反应, 接着在酸性条件除去 BOC 保护基得到氨基盐 6。用偶合剂如 EDC 和 Cbz-亮氨酸对 6 进行偶合得到中间体醇(未示出), 再用氧化剂如在 DMSO 和三乙基氨中的吡啶硫三氧化物复合物进行氧化得到酮 7。

流程 1



试剂和条件: a.) NaH, 5-溴-1-戊烯, DMF; b.) 2,6-二异丙基苯基亚氨基 neophylidene 钼双(叔丁氧化物)或双(三环己基膦)苯亚甲基钌(IV)二氯化物催化剂, 甲苯 c.) m-CPBA, CH₂Cl₂; d.) NaN₃, CH₃OH, H₂O, NH₄Cl;

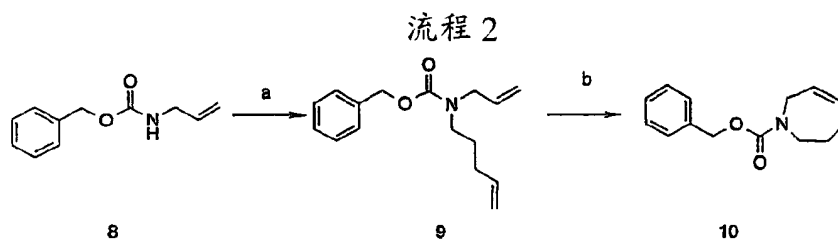
30

e.) 10% Pd/C, H₂, f.) Cbz-亮氨酸, EDC, CH₂Cl₂; g.) HCl, EtOAc; h.) Cbz-亮氨酸, EDC, CH₂Cl₂; i.) 吡啶三氧化物复合物, DMSO, TEA。

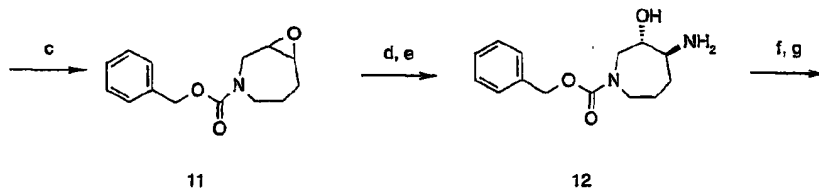
其中 R¹ 和 R² 为酰胺的式 I 化合物可按流程 2 的方式制得。用碱如氢氧化钠和 5-溴-1-戊烯对 N-Cbz 烯丙基氨(8)烷基化得到二烯 9。用双(三环己基磷)苯亚甲基二氯化钨(IV)(Grubbs 开发的烯烃置换催化剂)对二烯 9 进行处理, 得到吡啶因 10。用本领域常用的标准氧化剂如 m-CPBA 对吡啶因 10 进行环氧化得到环氧化物 11。用试剂如叠氮化钠产生亲核环氧化物开环, 得到叠氮醇(未示出), 可在三乙氨存在下用还原剂如丙二硫醇还原成氨基醇 12。用 N-BOC-亮氨酸和偶合剂如 EDC 对 12 进行酰化反应, 接着在酸性条件除去 BOC 保护基得到氨 13。用偶合剂如 EDC 亮氨酸对 13 进行偶合接着用酸如 HCl 或 TFA 除去酸不稳定的 N-BOC 保护基得到中间体 14。

在本领域常用的偶合剂如 EDC 存在下用羧酸对 14 进行酰化反应, 得到中间体醇(未示出)。接着用氧化剂如在 DMSO 和三乙氨中的吡啶三氧化物复合物进行氧化得到酮 15。

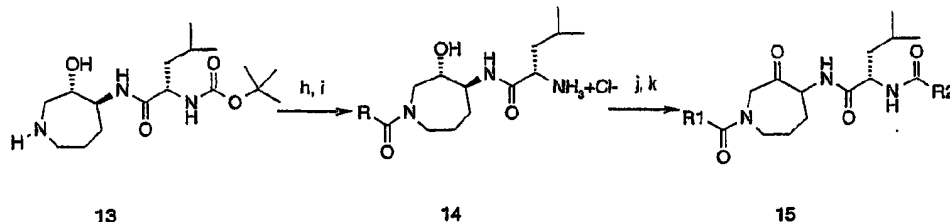
15



20



25



30

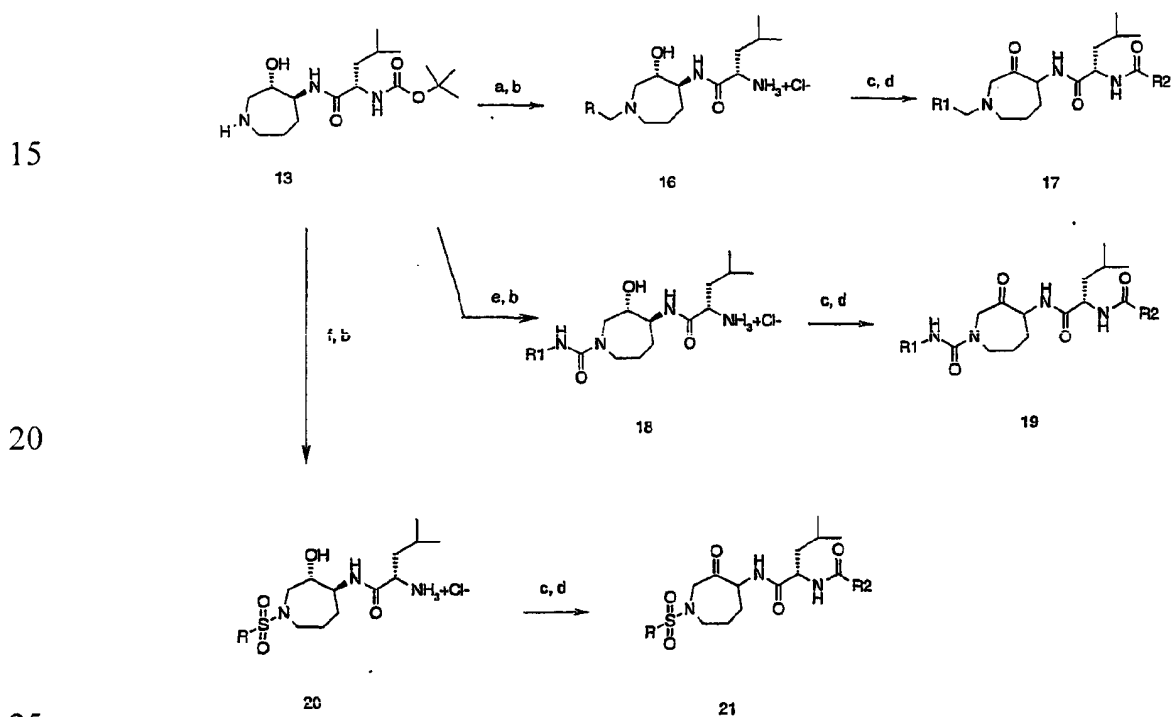
试剂和条件: a.) NaH, 5-溴-1-戊烯, DMF; b.) 双(三环己基磷)苯亚甲基二氯化钨(IV)催化剂, CH₂Cl₂; c.) m-CPBA, CH₂Cl₂; d.) NaN₃, CH₃OH, H₂O,

NH₄Cl; e.) 丙二硫醇, CH₃OH, TEA; f.) Boc-亮氨酸, EDC, CH₂Cl₂; g.) 10% Pd/C, H₂; h.) R₁CO₂H₂, CH₂Cl₂ 或 R₁COCl, CH₂Cl₂ i.) HCl/EtOAc; j.) R₂CO₂H, EDC, CH₂Cl₂; k.) 吡啶硫三氧化物复合物, DMSO, TEA。

R² 是烷基, 脲或磺酰胺基和 R¹ 是酰胺的式 I 化合物可按流程 3 制得。

- 5 用醛接着用还原剂如三乙酰氧硼氢化钠处理, 可对 13 进行还原性氨化。在酸性条件下对 N-Boc 基团去保护得到氨盐 16。用酰基氯或羧酸在常用的偶合剂如 EDC 存在下对 16 进行偶合, 然后用氧化剂如吡啶硫三氧化物复合物(未示出)对中间体醇氧化得到酮 17。另一种方案是, 用异氰酸盐对氨 13 处理, 接着对 N-Boc 基团去保护得到氨盐 18。经酰化和氧化得到酮 19。氨 13 进一步的衍化可用磺酰基氯化物处理, 接着对 N-Boc 基团去保护得到氨盐 20。经酰化和氧化得到酮 21。

流程 3



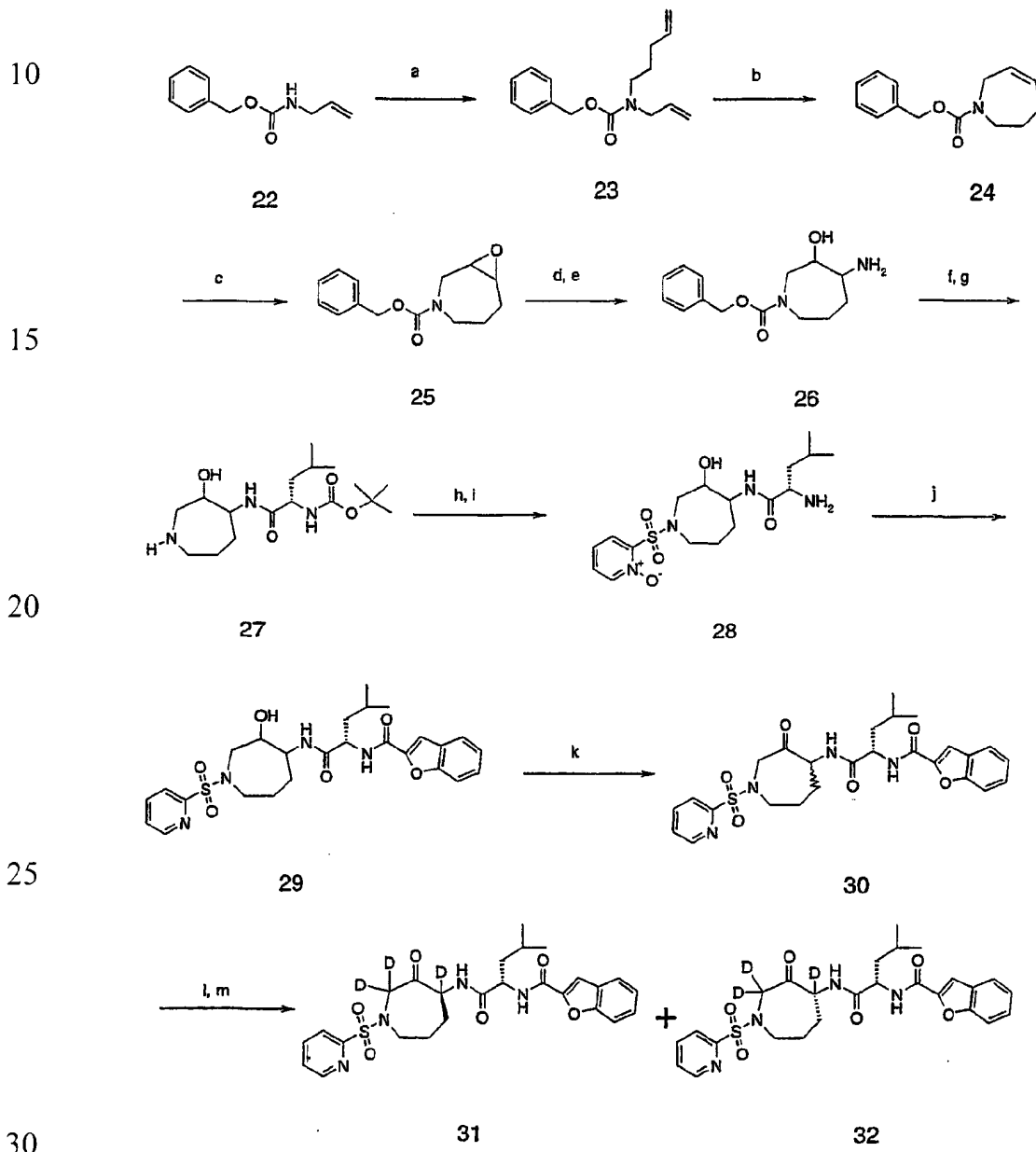
试剂和条件: a.) R₁CHO, NaBH(OAc)₃; b.) HCl; c.) R₂CO₂H, EDC, CH₂Cl₂; d.) 吡啶硫三氧化物复合物, DMSO, TEA; e.) R₁NCO, 碱; f.) R₁SO₂Cl, TEA, CH₂Cl₂。

- 30 实施例 192 的氘化的化合物可根据流程 4 制得。本领域的普通技术人员从实施例 192 和流程 4 理解如何制备本发明氘化的化合物。

苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[(2,2',4-trideuterio)-3-氧代-1-(吡啶-2-磺

酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺 31 和 32 的各非对映体可按流程 4 制备。用 5-溴-1-戊烯在碱如氢氧化钠存在下对烯丙基-氨基甲酸苄基酯 22 烷基化得到二烯 23。对二烯 23 用双(三环己基膦)苯亚甲基二氯化钨(IV)(Grubbs 开发)得到 2,3,4,7-四氢-吡庚因-1 羧酸苄基酯 24。吡庚因 24 的环氧化可用本领域常用的氧化剂如 m-CPBA 进行, 得到环氧化物 25。用试剂如叠氮化钠产生亲核环氧化物开环, 得到叠氮醇(未示出)。用试剂如叠氮化钠产生亲核环氧化物开环, 得到叠氮醇(未示出)。

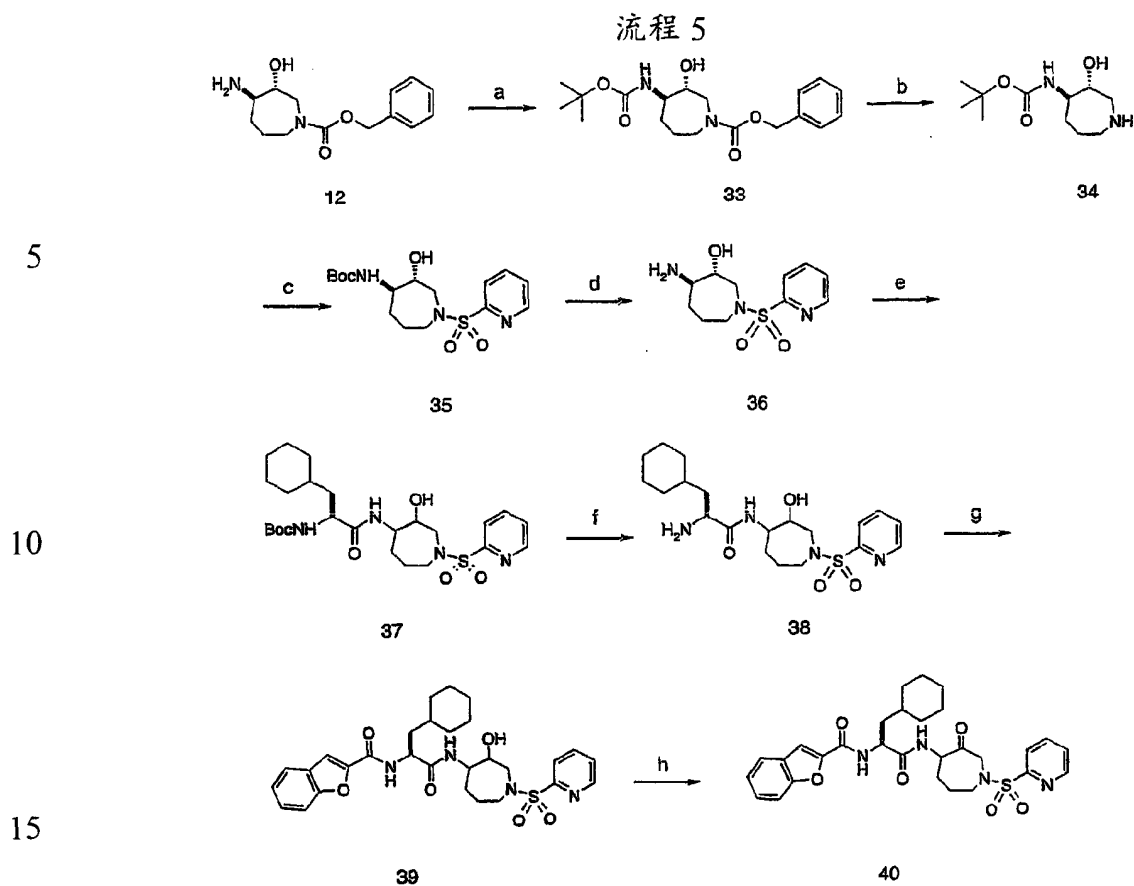
流程 4



试剂和条件：a.)NaH, 5-溴-1-戊烯, DMF; b.)双(三环己基膦)苯亚甲基二氯化钨(IV), CH_2Cl_2 ; c.)m-CPBA, CH_2Cl_2 ; d.) NaN_3 , CH_3OH , H_2O , NH_4Cl ; e.)1,3-丙烷二硫醇, TEA, 甲醇; f.)N-Boc-亮氨酸, EDC, CH_2Cl_2 ; g.)10% Pd/C, H_2 ; h.)2-吡啶磺酰氯, TEA, CH_2Cl_2 ; i.)4N HCl/二噁烷, 甲醇; j.)苯并咪唑-2-羧酸, EDC, CH_2Cl_2 ; k.)吡啶硫三氧化物复合物, DMSO, TEA; l.) CD_3OD ; D_2O (10:1), TEA; m.)HPLC 分离。

中间体叠氮醇可在本领域常用的条件下如甲醇中的 1,3-丙烷二硫醇和三乙基氨或用四氢咪唑和水中的三苯基膦还原成氨基醇 26。对 26 的酰化可用酸如 N-Boc-亮氨酸在偶合剂如 EDC 存在下进行。在 10% Pd/C 存在下用氢气除去苄氧基羰基保护基得到氨 27。用 2-吡啶磺酰氯在三乙基氨或饱和的碳酸氢钠和 CH_2Cl_2 存在下处理氨 27, 接着在酸性条件除去叔丁氧基羰基保护基得到 28。28 与苯并咪唑-2-羧酸偶合可用偶合剂如 EDC 进行得到中间体醇 29。醇 29 用氧化剂如在 DMSO 和三乙基氨中的三氧化硫吡啶复合物氧化得到非对映体混合物形式的酮 30。用 $\text{CD}_3\text{OD}:\text{D}_2\text{O}$ 中的三乙基氨回流处理酮 30 得到非对映体混合物形式的氘化的类似物, 经 HPLC 分离得到氘化的化合物 31 和 32。

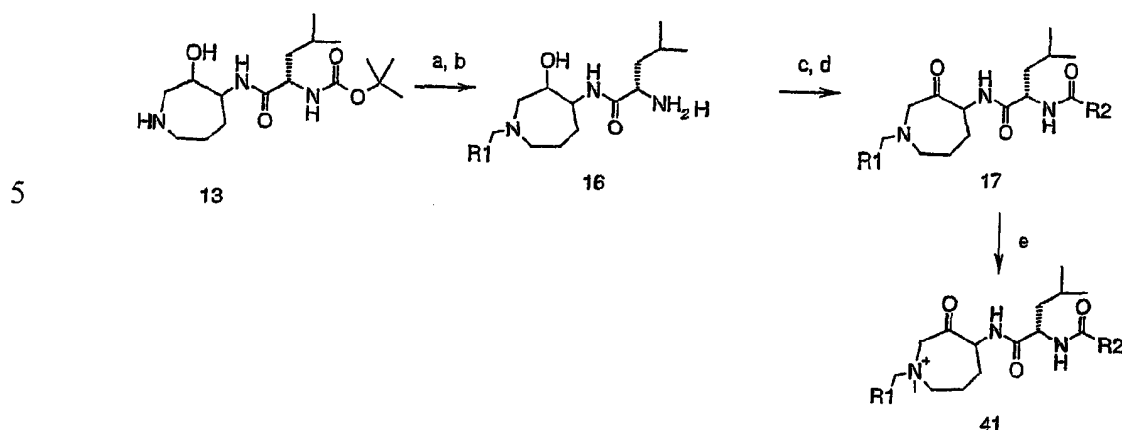
式 I 化合物可由流程 5 制得。化合物 12 的氨可用二-叔丁基碳酸氢酯保护得到 N-Boc 衍生物 33(流程 2)。除去苄氧基羰基保护基可按如下进行: 用氢气在催化剂如 10% Pd/C 存在下处理 33 得到氨 34。用磺酰氯如 2-吡啶磺酰氯在碱如 N-甲基吗啉或三乙基氨存在下处理氨 34 得到磺酰胺衍生物 35。可用酸如盐酸除去叔丁氧基羰基保护基得到中间体 36。用酸如 N-Boc-环己基丙氨酸在本领域普通的偶合剂如 HBTU 或聚合物承载的 EDC 存在下偶合 36 得到醇中间体 37。在酸性条件下除去叔丁氧基羰基保护基得到氨 38。用酸如苯并咪唑-2-羧酸在偶合剂如 HBTU 或聚合物承载的 EDC 存在下偶合 38 得到醇 39。用本领域普通的氧化剂如 DMSO 和三乙基氨中吡啶硫三氧化物复合物或 Dess-Martin periodinane 氧化醇 39 得到酮 40。



试剂和条件：(a)二-叔丁基碳酸氢酯，THF；(b)H₂，10%Pd/C，EtOAc；
 (c)2-吡啶磺酰氯，TEA；(d)HCl，EtOAc；(e)N-Boc-环己基丙氨酸，P-EDC，
 CH₂Cl₂；(f)HCl，CH₂Cl₂；(g)苯并呋喃-2-羧酸，P-EDC，CH₂Cl₂；(h)Dess-
 Martin periodinane，二氯甲烷。

本发明季化的 4-氨基-氮杂环庚-3-酮化合物可由根据流程 6 方便地地制得。本领域的普通技术人员会理解由流程 6 如何制得本发明季铵化的 4-氨基-氮杂环庚-3-酮化合物。13 的还原性氯化可按以下进行：用醛，接着用还原剂如三乙酰氧硼氢化钠处理 13。对 N-Boc 基团在酸性条件下去保护基得到氨盐 16。用酰基氯或用羧酸在本领域常用的偶合剂如 EDC 存在下处理 16，接着用氧化剂如吡啶硫三氧化物复合物氧化中间体醇(未示出)得到酮 17。17 的氨的季化可用如下进行：用烷基化剂如碘代甲烷处理得到季铵盐 41。

流程 6



10 试剂和条件：a.) $R_1\text{CHO}$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; b.) HCl ; c.) $R_2\text{CO}_2\text{H}$, EDC, CH_2Cl_2 ; d.) 吡啶硫三氧化物复合物, DMSO, TEA; e.) 碘代甲烷。

本文所用的原料是可购买的氨基酸或通过本专业技术人员公知, 并且可以在标准参考书如 COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (Wiley-Interscience 出版) 中找到的方法制备。

15 本文的形成酰胺键的偶合方法是本专业公知的。由 Bodansky 等, THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS, Springer-Verlag, Berlin, 1984; E. Gross 和 J. Meienhofer, PEPTIDES, Vol. 1, 1-284 (1979); 和 J. M. Stewart 和 J. D. Young, SOLID 固体 PHASE PEPTIDE SYNTHESIS, 2dEd., Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984。给出的肽的合成方法用于举例说明该技术, 并引

20 作本文参考文献。

制备本发明化合物的合成方法常用保护基来保护反应活性的官能团, 或者使不需要的副反应最小化。这类保护基在 Green, T. W, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, John Wiley & Sons, New York (1981) 中描述。术语“氨基保护基”通常指 Boc, 乙酰基, 苯甲酰基, Fmoc 和 Cbz 基

25 和其本专业已知的衍生物。保护和脱保护, 和氨基保护基被其他部分置换的方法是公知的。

式 I 化合物的酸加成盐可以标准方法在合适的溶剂中由母体化合物和过量的酸, 如盐酸, 氢溴酸, 氢氟酸, 硫酸, 磷酸, 乙酸, 三氟乙酸, 马来酸, 琥珀酸或甲磺酸制备。一些化合物形成可接受的内盐或两性离子盐。

30 阳离子盐通过用过量碱试剂, 如含有合适的阳离子的氢氧化物, 碳酸盐或醇盐, 或用合适的有机胺处理母体化合物而制备。阳离子如 Li^+ , Na^+ , K^+ ,

Ca^{++} , Mg^{++} 和 NH_4^+ 是在药用盐中存在的阳离子的具体例子。卤化物, 硫酸盐, 磷酸盐, 烷羧酸盐(如乙酸盐和三氟乙酸盐), 苯甲酸盐, 和磺酸盐(如甲磺酸盐)是存在于药用盐中的阴离子的例子。用过量的烷基卤化物如甲基碘处理母体氮化合物可制备季铵盐。

- 5 本发明也提供包含式 I 化合物和药用载体, 稀释剂或赋形剂的药物组合物。因此, 式 I 化合物可用于生产医药。如前所述制备的式 I 化合物的药物组合物可被配制为用于肠胃外给药的溶液或冻干的粉末。粉剂可以在使用前加入合适的稀释剂或其他药用载体而重新构成。液体制剂可以是缓冲等渗的水溶液。合适的稀释剂的例子有普通等渗盐溶液, 标准 5% 葡萄糖水
- 10 溶液或缓冲的醋酸钠或醋酸铵溶液。这类制剂特别适合于肠胃外给药, 但也可以用于口服给药, 或含于用于吸入法的计量吸入器或喷雾器中。可能需要加入赋形剂如聚乙烯基吡咯烷酮, 明胶, 羧基纤维素, 阿拉伯胶, 聚乙二醇, 甘露糖醇, 氯化钠或柠檬酸钠。

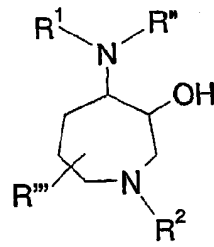
- 另外, 这些化合物可以被制成用于口服的胶囊, 片剂, 或被制成乳剂
- 15 或糖浆。药用固体或液体载体可被加入用于强化或稳定组合物, 或促进组合物的制备。固体载体包括淀粉, 乳糖, 硫酸钙二水合物, 白土, 硬脂酸镁或硬脂酸, 滑石, 果胶, 阿拉伯胶, 琼脂或明胶。液体载体包括糖浆, 花生油, 橄榄油, 盐水和水。载体也可以包括缓释材料如单独的甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯与蜡一起。固体载体的量可以变化, 但优选地每
- 20 剂量单位在约 20mg 至约 1g 之间。药物制剂按照制药的常规技术, 包括研磨, 混合, 造粒, 对于片剂, 需要时可压片, 或对于明胶硬胶囊形式还有研磨, 混合和填充。当使用液体载体时, 制剂将为糖浆, 酏剂, 乳剂或水悬浮液或非水悬浮液。这类液体制剂可以通过 p.o 直接使用, 或填充到软胶囊中。

- 25 对于直肠给药, 本发明化合物也可与赋形剂如可可脂, 甘油, 明胶或聚乙二醇混合并模制为栓剂。

新中间体

- 参照在上面流程 1-4 中给出的制备式 I 化合物的方法, 本专业技术人员
- 30 将会明白本发明包括制备式 I 化合物所需的所有新中间体。具体地本发明提供式 II 化合物, 和盐, 水合物和溶剂化物:

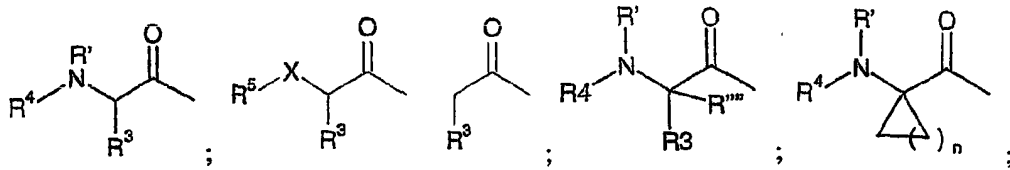
5



II

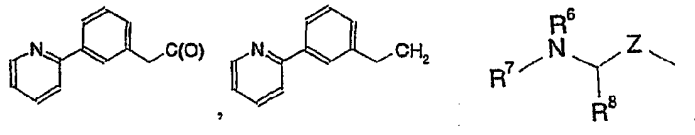
其中：R¹选自：

10



15

R²选自：H，C₁₋₆烷基，C₃₋₆环烷基-C₀₋₆烷基，ArC₀₋₆烷基，Het-C₀₋₆烷基，R⁹C(O)-，R⁹C(S)-，R⁹SO₂-，R⁹OC(O)-，R⁹R¹¹NC(O)-，R⁹R¹¹NC(S)-，R⁹(R¹¹)NSO₂-



20

和 R⁹SO₂R¹¹NC(O)-；

R³选自：H，C₁₋₆烷基，C₃₋₆环烷基 C₀₋₆烷基，C₂₋₆烯基，C₂₋₆炔基，HetC₀₋₆烷基和 ArC₀₋₆烷基；

R³和 R¹可相连形成吡咯烷，哌啶或吗啉环；

25 R⁴选自：H，C₁₋₆烷基，C₃₋₆环烷基 C₀₋₆烷基，Ar-C₀₋₆烷基，Het-C₀₋₆烷基，R⁵C(O)-，R⁵C(S)-，R⁵SO₂-，R⁵OC(O)-，R⁵R¹²NC(O)-，和 R⁵R¹²NC(S)-；

R⁵选自：H，C₁₋₆烷基，C₂₋₆烯基，C₂₋₆炔基，C₃₋₆环烷基-C₀₋₆烷基，Ar-C₀₋₆烷基和 Het-C₀₋₆烷基；

R⁶选自：H，C₁₋₆烷基，Ar-C₀₋₆烷基，或 HetC₀₋₆烷基；

30 R⁷选自：H，C₁₋₆烷基，C₃₋₆环烷基 C₀₋₆烷基，Ar-C₀₋₆烷基，Het-C₀₋₆烷基，R¹⁰C(O)-，R¹⁰C(S)-，R¹⁰SO₂-，R¹⁰(OC)(O)-，R¹⁰R¹³NC(O)-，和 R¹⁰R¹³NC(S)-；

R⁸选自：H，C₁₋₆烷基，C₂₋₆烯基，C₂₋₆炔基，HetC₀₋₆烷基和 ArC₀₋₆烷基；

R^9 选自： C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基和 $Het-C_{0-6}$ 烷基；
 R^{10} 独立地选自： C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基 C_{0-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基和 $Het-C_{0-6}$ 烷基；

R^{11} 选自： H ， C_{1-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基，和 $Het-C_{0-6}$ 烷基；

5 R^{12} 选自： H ， C_{1-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基，和 $Het-C_{1-6}$ 烷基；

R^{13} 选自： H ， C_{1-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基，和 $Het-C_{0-6}$ 烷基；

R' 选自： H ， C_{1-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基，和 $HetC_{0-6}$ 烷基；

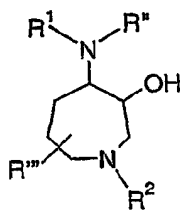
R'' 选自： H ， C_{1-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基，或 $HetC_{0-6}$ 烷基；

10 R''' 选自： H ， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基，和 $Het-C_{0-6}$ 烷基；

R'''' 选自： C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基 C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， $HetC_{0-6}$ 烷基和 ArC_{0-6} 烷基；

n 为1至5的整数。

15 参考实施方案 IA，本发明包括式 IIA 的新中间体：



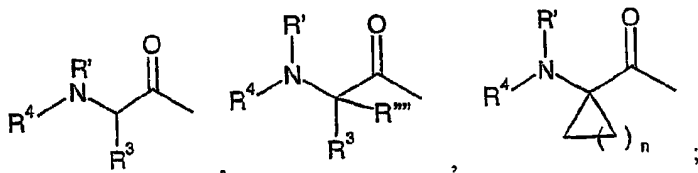
IIA

20

其中：

R^1 选自：

25



R^2 选自： C_{1-6} 烷基， $Ar-C_{0-6}$ 烷基， $Het-C_{0-6}$ 烷基， $R^9C(O)-$ ， R^9SO_2- ， $R^9R^{11}NC(O)-$ ，和 $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ ；

30 R^3 选自： C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， $Het-C_{0-6}$ 烷基和 $Ar-C_{0-6}$ 烷基，优选地 C_{1-6} 烷基；

- R^3 和 R^1 可相连形成吡咯烷，哌啶或吗啉环；
 R^4 是 $R^5C(O)-$ ；
 R^5 选自： C_{1-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基，优选地 Het- C_{0-6} 烷基；
 R^9 选自： C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基，Ar- C_{0-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基；
 5 R^{11} 选自：H， C_{1-6} 烷基，Ar- C_{0-6} 烷基和 Het- C_{0-6} 烷基，优选地 H；
 R' 是 H；
 R'' 是 H；
 R''' 选自：H 和 C_{1-6} 烷基，优选地 H；
 R'''' 选自： C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，Het- C_{0-6} 烷基和 Ar- C_{0-6} 烷基，优选地 C_{1-6} 烷基；和
 10 n 为整数 1 至 5，优选地 n 为 3；和药物可接受盐，水合物和溶剂化物。
 下述化合物是优选的新的中间体：
 [(S)-1(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-氨基甲酸苄基酯；
 15 (S)-2-氨基-4-甲基-戊酸(1-苄基-3-羟基-氮杂环庚-4-基)-酰胺；
 (S)-2-氨基-4-甲基-戊酸{3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苄基)乙酰基]-氮杂环庚-4-基}-酰胺；
 {(S)-1-[4-((S)-2-氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚-1-基甲基]-3-甲基-丁基}-氨基甲酸苄基酯；
 20 (S)-2-氨基-4-甲基-戊酸-(1-苄甲酰基-3-羟基-氮杂环庚-4-基)-酰胺；
 (S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(4-甲基-戊酰基)-氮杂环庚-4-基]-酰胺；
 (S)-2-氨基-4-甲基-戊酸(1-苯磺酰-3-羟基-氮杂环庚-4-基)-酰胺；
 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
 25 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
 噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；
 30 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；

喹啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺；和

喹啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺。

5

合成本发明化合物的方法

参照上面流程 1-6，本发明提供合成式(I)化合物的方法，包括以下步骤：用氧化剂氧化合适的式(II)化合物，得到非对映体混合物形式的式(I)化合物。优选地，氧化剂是三氧化硫-吡啶复合物。

10 参照流程 4，本发明也提供合成式(I)的氘代化合物的方法。特别是，当需要氘代的异构体时，在氧化步骤之后，增加一个步骤，用氘代剂氘代质子化的异构体以提供作为非对映体混合物的氘代的式(I)化合物。优选地，氘代剂是三乙胺中的 $CD_3OD:D_2O(10:1)$ 。

15 该方法还包括通过分离方法，优选高压液相色谱(HPLC)而分离式(I)的非对映体的步骤。

参考流程 6，本发明还提供一种方法合成式(I)的 4-氨基-氮杂环庚-3-酮的化合物季盐。

本发明的用途

20 式 I 化合物用作蛋白酶抑制剂，尤其是半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶的抑制剂，更具体地是半胱氨酸蛋白酶的抑制剂，还更具体地是木瓜蛋白酶超家族的半胱氨酸蛋白酶的抑制剂，还更具体地是组织蛋白酶家族的半胱氨酸蛋白酶抑制剂，最具体地是组织蛋白酶 K 的抑制剂。本发明也提供有用的所述化合物的组合物和制剂，包括所述化合物的药物组合物和制剂。

25 本发明的化合物可用地用于治疗以下疾病：与半胱氨酸蛋白酶相关的疾病，包括被卡氏肺囊虫，克氏锥虫，布氏锥虫，短膜鞭毛虫引起的感染；以及在血吸虫病，疟疾，肿瘤转移，异染性脑白质营养不良，肌肉营养不良，肌萎缩，尤其是与组织蛋白酶 K 有关的疾病，最具体地是过度骨或软骨损失，包括骨质疏松，龋病如龋炎和牙周炎，关节炎，更具体地骨
30 关节炎和类风湿性关节炎，变形性关节炎，恶性高钙血，和代谢性骨病。

转移的癌细胞也典型地表达高水平的降解周围基质的蛋白酶，而某些

肿瘤和转移的瘤形成可以用本发明化合物有效地治疗。

本发明也提供治疗由蛋白酶，尤其是半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶，更具体地半胱氨酸蛋白酶，还更具体地木瓜蛋白酶超家族的半胱氨酸蛋白酶，还更具体地组织蛋白酶家族的半胱氨酸蛋白酶的病理水平引起的疾病的方法，该方法包括对需要的动物，尤其是哺乳动物，最具体地是人给药本发明的化合物。本发明具体地提供治疗由组织蛋白酶 K 的病理水平引起的疾病的方法，该方法包括对需要的动物，尤其是哺乳动物，最具体地是人给药组织蛋白酶 K 抑制剂，包括本发明的化合物。

本发明还提供治疗骨质疏松或抑制骨损失的方法，该方法包括对患者内部单独给药有效量的式 I 化合物，或与其他骨再吸收抑制剂，如二膦酸酯(即，allendronate)，激素替代治疗剂，抗雌激素，或降钙素联合给药。另外，用本发明化合物和组织代谢剂，如骨形成蛋白，iproflavone 的治疗可被用于防止骨损失或增加骨质量。

对于急性治疗，式 I 化合物的肠胃外给药是优选的。在 5% 葡萄糖水溶液或普通生理盐水中的化合物，或有合适的赋形剂的类似制剂的静脉灌注是最有效的，尽管肌肉内注射也是有用的。典型地，肠胃外剂量为约 0.01 至约 100mg/kg；优选地在 0.1 和 20mg/kg 之间，保持药物在血浆中的浓度能够有效地抑制组织蛋白酶 K。本发明化合物每天给药 1 至 4 次，以达到总的日剂量为约 0.4 至约 400mg/kg/天。治疗有效的本发明化合物的精确量和化合物的最佳给药途径可方便地由本专业技术人员通过比较药剂的血液浓度与具有治疗效果所需要的浓度而决定。

本发明化合物也可以使药物的浓度达到足以抑制骨再吸收，或实现本文所公开的其他治疗指标的方式对患者口服给药。典型地，含有本发明化合物的药物组合物考虑患者的条件以约 0.1 至约 50mg/kg 之间的口服剂量而给药。优选地，口服剂量为约 0.5 至约 20mg/kg。

当本发明化合物根据本发明给药时，没有观察到不可接受的毒性作用。

生物试验

本发明化合物在几种生物试验之一中可以进行试验以测定达到给定药理作用所需要的化合物的浓度。

组织蛋白酶 K 蛋白酶催蛋白水解化活性的测定

所有用于组织蛋白酶 K 的测定都用人重组酶进行。测定动力学常数的标准试验条件使用荧光团底物，典型地为 Cbz-Phe-Arg-AMC，并在含有 20mM 半胱氨酸和 5mMEDTA 的 100mM 醋酸钠中，在 pH5.5 测定。储备底物溶液以 10 或 20mM 的浓度在 DMSO 中制备，在试验中最终的底物浓度为 20 μ M。所有试验都含有 10%DMSO。独立的实验发现，DMSO 的这一浓度对于酶活性或动力学常数没有影响。所有试验都在室温下进行。产物的荧光(在 360nm 激发；460nm 发射)用 Perceptive Biosystems Cytofluor II 荧光板读数器监测。产物进展曲线在 AMC 产物形成后 20 至 30 分钟产生。

10

抑制研究

潜在的抑制剂用进展曲线法评估。试验在各种浓度的试验化合物存在下进行。反应通过往抑制剂和底物的缓冲溶液中加入酶而引发。根据取决于在抑制剂存在下进展曲线的外观的两种过程中一种进行数据分析。对于其进展曲线为线性的化合物，其表观抑制常数($K_{i, app}$)根据方程 1 计算 (Brandt 等, *Biochemistry*, 1989, 28, 140):

$$v = V_m A / [K_a (1 + I / K_{i, app}) + A] \quad (1)$$

其中 v 是反应速度，而最大速度是 V_m ， A 是具有 Michael 常数 K_a 的底物浓度，而 I 是抑制剂浓度。

20 对于其进展曲线显示向下时间-抑制弯曲特征时，从单个试验所得的数据根据方程 2 进行分析，给出 k_{obs} ：

$$[AMC] = v_{ss} t + (v_0 - v_{ss}) [1 - \exp(-k_{obs} t)] / k_{obs} \quad (2)$$

25 其中 $[AMC]$ 在时间 t 时形成的产物的浓度， v_0 起始反应速度，而 v_{ss} 是最终平稳状态的速率。然后 k_{obs} 值作为抑制剂浓度的线性函数进行分析，产生描述时间-抑制的表观第二顺序速率常数(k_{obs} /抑制剂浓度或 $k_{obs}/[I]$)。这一动力学处理的完整讨论已有详细描述 (Morrison 等, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 1988, 61, 201)。

人破骨细胞再吸收试验

30 破骨细胞瘤衍生的细胞悬浮液的等分试样从液氮储存器中取出，迅速在 37 $^{\circ}$ C 温热，并在 RPMI-1640 培养基中通过离心(1000rpm，在 4 $^{\circ}$ C，5min)

洗涤 1 次。该培养基被吸出，并用鼠抗-HLA-DR 抗体置换，在 RPMI-1640 培养基中稀释 1:3，在冰上温育 30min。细胞悬浮液被频繁地混合。

5 该细胞用冷的 RPMI-1640 通过离心(1000rpm，在 4℃，5min)洗涤 2 次，然后转移到无菌的 15mL 离心试管中。单核细胞的数量在改进的 Neubauer 计数器内计数。

将用山羊抗小鼠 IgG 包衣的足量磁珠(5/单核细胞)从其储存瓶中取出，并放置在 5mL 新鲜培养基中(洗去其毒性的叠氮化物防腐剂)。通过在磁铁上固定小珠而除去培养基，并用新鲜的培养基置换。

10 将小珠与细胞混合，悬浮液在冰上温育 30 分钟。悬浮液被频繁地混合。小珠包衣的细胞在磁铁上固定，保留的细胞(破骨细胞-富集的部分)被倾析到无菌的 50mL 离心试管中。往小珠包衣的细胞中加入新鲜的培养基逐出所有被捕获的破骨细胞。这一洗涤过程被重复 10 次。小珠包衣的细胞被丢弃。

15 破骨细胞在计数器内计数，用大径一次性塑料巴氏移液管将样品装入室内。细胞通过离心成粒，破骨细胞的密度在 EMEM 中被调节至 $1.5 \times 10^4/\text{mL}$ ，用 10%胎牛血清和 1.7g/升碳酸氢钠补充。将 3mL 细胞悬浮液的等分试样(每次处理)倾析到 15mL 离心试管内。这些细胞通过离心成粒。往各试管中加入 3mL 适当处理物(在 EMEM 培养基中被稀释至 50uM)。还包括适当的载体对照，正对照(87MEM1 稀释至 100ug/mL)和同种型对照(IgG2a 20 稀释至 100ug/mL)。各试管在 37℃温育 30min。

25 0.5mL 细胞等分试样被接种到在 48-孔板中无菌的牙质切片上，并在 37℃温育 2 小时。每个处理被筛选 4 次。切片在 6 份不同的温热 PBS(10mL/孔，在 6-孔板中)中洗涤，然后放入新鲜的处理液或对照中，在 37℃温育 48 小时。切片然后在磷酸缓冲盐水中洗涤，并固定在 2%戊二醛(在 0.2M 卡可酸钠中)中 5 分钟，接着用水洗涤，并在缓冲液中于 37℃温育 5 分钟。然后将切片用冷水洗涤，并在冷醋酸盐缓冲液/快红石榴中于 4℃温育 5 分钟。吸出过量的缓冲液，切片在水洗后空气干燥。

TRAP 正破骨细胞通过明视场显微镜计数，然后通过超声波从牙表面除去。用 Nikon/Lasertec ILM21W 共焦显微镜测定小窝体积。

30

一般描述

核磁共振谱分别用 Bruker AM 250 或 Bruker AC 400 光谱仪在 250 或 400 MHz 记录。CDCl₃ 是氘代氯仿，DMSO-d₆ 六氘代二甲亚砜，而 CD₃OD 是四氘代甲醇。化学位移以从内标四甲基硅烷往低磁场的 ppm 报道。NMR 数据的缩写如下：s=单峰，d=双重峰，t=三重峰，q=四重峰，m=多重峰，dd=两个双峰，dt=两个三重峰，app=表观，br=宽峰。J 表示以赫兹测定的 NMR 耦合常数。连续波红外(IR)光谱在 Perkin-Elmer 683 红外光谱仪上记录，和傅里叶变换红外(FTIR)光谱在 Nicolet Impact 400 D 红外光谱仪上记录。IR 和 FTIR 光谱以透射方式记录，而谱带位置以逆波数报道。质谱在 VG 70 FE, PE Syx API III, 或 VG ZAB HF 仪上测定，用快速原子轰击(FAB)或电雾化(ES)离子化技术。元素分析用 Perkin-Elmer 240C 元素分析仪进行。熔点在 Thomas-Hoover 熔点仪上测定，并且未经校正。所有的温度都以摄氏度报道。

Analtech 硅胶 GF 和 E. Merck 硅胶 60F-254 薄层板被用于薄层色谱。快速和重力色谱都在 E. Merck Kieselgel 60(230-400 目)硅胶上进行。

如指出的那样，一些材料从 Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, Chemical Dynamics Corp., South Plainfield, New Jersey, 和 Advanced Chemtech, Louisville, Kentucky 购买。

实施例

在下列合成实施例中，温度为摄氏度(°C)。除非另外说明，所有的原料都是购买的。不需要进一步详述，相信本专业技术人员能够使用说明书最大限度使用本发明。这些实施例用于举例说明本发明，而不限制其范围。参考权利要求书，其权利为发明人所有。

25 实施例 1

制备{(S)-1-[1-((S)-2-苄氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]氨基甲酸苄基酯

a.) 烯丙基-戊-4-烯基-氨基甲酸叔丁酯

向 NaH(3.05g, 76.33 mmol 60%油中 NaH; 用己烷洗涤)的 DMF(30mL) 悬浮液中滴加叔丁基 N-烯丙基氨基甲酸酯(6.0g, 38.2mmol)。混合物室温下搅拌约 10 分钟，随后滴加加入 5-溴-1-戊烯(6.78mL, 57.24mmol)。反应加

热到 40℃ 约 2 小时, 随后反应物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用水(2 次), 盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩得到 10 克题述油形式的化合物: MS(EI)226(M+H⁺)。

b.)2,3,4,7-四氢-吡啶因-1-羧酸叔丁酯

5 向实施例 1a(4.5g)化合物的苯溶液中加入 2,6 二异丙基苯基亚氨基 neophylidene 钼双(叔丁氧化物)(600mg)。反应加热回流 1.5 小时, 随后反应真空浓缩。残余物经色谱(50% CH₂Cl₂: 己烷)得到 3.92g 产品:

c.)8-氧杂-3-氮杂-双环[5.1.0]辛烷-3-羧酸叔丁酯

10 向实施例 1b 化合物(3.0g, 15.2mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液中加入 m-CPBA(7.8g, 45.6mmol)。混合物室温下搅拌过夜, 随后分配于 CH₂Cl₂ 和饱和的 K₂CO₃。有机层用饱和的 NaHCO₃, 水, 盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩得到 3.11g 油形式的题述化合物: MS(EI)214(M+H⁺)。

d.)4-叠氮-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

15 向实施例 1c 的环氧化物(3.92g, 20mmol)在甲醇: 水的溶液中(180mL 的 8:1 溶液)加入 NH₄Cl(3.18g, 60mmol)和叠氮化钠(3.9g, 60mmol)。反应加热到 40℃ 直到 TLC 分析观察到完全消耗起始环氧化物。大部分溶剂经真空除去, 余下的溶液用乙酸乙酯稀释和用水, 盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤和浓缩。残余物经柱色谱(40%乙酸乙酯:己烷)得到 3.43g 的题述化合物。

e.)4-氨基-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

20 向实施例 1d(3.4g)的叠氮醇和 10% Pd/C(催化)的乙酸乙酯:甲醇(2:1 溶液)的溶液中接上氢气瓶。反应搅拌直到 TLC 分析观察到完全消耗起始物质。反应物过滤除去催化剂, 滤液真空浓缩。残余物经柱色谱(25%甲醇:二氯甲烷)得到 2.57g 题述化合物: MS(EI)231(M+H⁺)。

25 f.)4-((S)-2-苄氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

30 向实施例 1e(160mg, 0.70mmol)氨基醇的 CH₂Cl₂ 溶液中加入 EDC(134mg), HOBT(94mg)和 Cbz-亮氨酸(185mg)。反应维持在室温下直到 TLC 分析观察到完全消耗起始物质。反应用乙酸乙酯稀释和用 1N HCl, 饱和的 K₂CO₃, 水, 盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩。残余物经柱色谱(3% 甲醇:二氯甲烷)得到 200mg 题述化合物: MS(EI)478(M+H⁺), 500(M+Na⁺)。

g.)[(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-氨基甲酸苄基酯

向实施例 If(200mg, 0.42mmol)化合物的甲醇(5mL)溶液加入 4M HCl(在二噁烷中)(5mL)。反应室温下搅拌约 2 小时,随后溶剂经真空除去得到 168mg
5 题述化合物: MS(EI)378(M+H⁺)。

h.){(S)-1-[4-((S)-2-苄氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羰基]-3-甲基-丁基}氨基甲酸苄基酯

向实施例 Ig(168mg, 0.42mmol)氨盐的 CH₂Cl₂ 溶液中加入 EDC(81mg), HOBt(57mg), 三乙基氨(0.09mL)和 Cbz-亮氨酸(111mg)。反应搅拌直到完全
10 (经 TLC 分析)。接着经柱色谱(5%CH₃OH:CH₂Cl₂)得到 159mg 题述化合物: MS(EI)625(M+H⁺)。

i.){(S)-1-[4-((S)-2-苄氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚烷-1-羰基]-3-甲基-丁基}氨基甲酸苄基酯

向实施例 Ih(130mg, 0.21mmol)醇的 DMSO 溶液中加入 TEA(0.17mL)
15 和吡啶硫三氧化物复合物(97mg, 0.62mmol)。反应室温下搅拌约 2 小时,随后分配于乙酸乙酯和水。有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤和浓缩。残余物经柱色谱(5% CH₃OH:CH₂Cl₂)得到 100mg 非对映体混合物形式的题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0 (m, 12H), 1.5-2.1 (m, 8H), 2.2(m, 4H), 3.0(m, 1H), 3.5(d, 1H), 3.6(d, 1H), 4.01(m, 1H), 4.5(m, 2H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 5H),
20 7.3(m, 10H): MS(EI) 623 (M+H⁺), 645(M+Na⁺)。非对映体经 HPLC 分离得到非对映体 1:MS (EI) 623 (M+H⁺), 645(M+Na⁺)和非对映体 :S(ES) 623 (M+H⁺), 645 (M+Na⁺)。

实施例 2

25 制备亚萘基-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

a.)烯丙基-戊-4-烯基-氨基甲酸苄基酯

向 NaH(1.83g, 76.33 mmol90%NaH)的 DMF 悬浮液中滴加加入苄基烯丙基-氨基甲酸苄基酯(7.3g, 38.2mmol)。混合物室温下搅拌约 10 分钟,随
30 后滴加入 5-溴-1-戊烯(6.78mL, 57.24 mmol)。反应加热到 40℃约 4 小时,随后反应分配于二氯甲烷和水。有机层用水(2 次),盐水洗涤,干燥(MgSO₄),

过滤和浓缩。残余物经柱色谱(10%乙酸乙酯:己烷)得到 10.3 克油形式的题述化合物: MS(EI)260(M+H⁺)。

b.)2,3,4,7-四氢-吡啶因-1-羧酸苄基酯

向实施例 2a(50g)化合物的二氯甲烷溶液中加入双(三环己基磷)苯亚甲基二氯化钨(IV)(5.0g)。反应加热回流直到完全(经 TLC 分析测定)。反应真空浓缩。残余物经柱色谱(50%二氯甲烷:己烷)得到 35g 题述化合物: MS(EI)232(M+H⁺)。

c.)8-氧杂-3-氮杂-双环[5.1.0]辛烷-3-羧酸苄基酯

除了用实施例 2b 的化合物代替外,根据的实施例 1c 通常方法制备题述化合物: MS (EI) 248 (M+H⁺), 270(M+Na⁺)。

d.)4-叠氮-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

向实施例 2c(2.0g, 8.1mmol)环氧化物的甲醇:水(8:1 溶液)的溶液中加入 NH₄Cl(1.29g, 24.3mmol)和叠氮化钠(1.58g, 24.30mmol)。反应加热到 40 °C 直到 TLC 分析观察到完全消耗起始环氧化物。大部分溶剂经真空除去,余下的溶液分配于乙酸乙酯和 pH 4 缓冲液。有机层用饱和的 NaHCO₃, 水, 盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩。残余物经柱色谱(20%乙酸乙酯:己烷)得到 1.3g 题述化合物: MS(EI)291(M+H⁺)和 0.14g 反-4 羟基-3-叠氮-六氢-1H-吡啶因。

e.)4-氨基-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

向实施例 2d(1.1g, 3.79mmol)叠氮醇的甲醇溶液中加入三乙基氨(1.5mL, 11.37mmol)和 1,3-丙烷二硫醇(1.1mL, 11.37mL)。反应搅拌直到 TLC 分析观察到完全消耗起始物质, 随后反应真空浓缩。残余物经柱色谱(20%甲醇:二氯甲烷)得到 0.72g 题述化合物: MS(EI)265(M+H⁺)。

f.)4-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚-1-羧酸苄基酯

向实施例 2e(720mg, 2.72mmol)氨基醇的 CH₂Cl₂ 溶液中加入 EDC(521mg), HOBt(368mg)和 N-Boc-亮氨酸(630mg)。反应维持室温下直到 TLC 分析观察到完全消耗起始物质。反应用乙酸乙酯稀释和用 1N HCl, 饱和的 K₂CO₃, 水, 盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩。残余物经柱色谱(3%甲醇:二氯甲烷)得到 1.0g 题述化合物: MS(EI)478(M+H⁺)。

g.)[(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-氨基甲酸叔丁酯

向实施例 2f(1.0g)化合物和 10%Pd/C(催化性)的乙酸乙酯:甲醇(2:1 溶液)溶液中接上氢气瓶。反应搅拌直到 TLC 分析观察到完全消耗起始物质。反应过滤除去催化剂, 滤液真空浓缩得到 0.82g 题述化物: MS(EI)344(M+H⁺)。

h.)[(S)-1-(1-苄基-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-氨基甲酸叔丁酯

向实施例 2g(0.69g, 2.01mmol) 化合物的 CH₂Cl₂ 溶液中加入苯甲醛(0.32mL, 3.01mmol)接着加入三乙酰氧硼氢化钠(0.85g, 4.02mmol)。反应搅拌直到完全(经 TLC 分析测定), 随后反应中加入几滴水破坏过量三乙酰氧硼氢化钠。混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和的 NaHCO₃, 水, 盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤和浓缩。残余物经柱色谱(5%甲醇:二氯甲烷)得到 800mg 题述化合物: MS(ES)434(M+H⁺)。

i.)(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸(1-苄基-3-羟基-氮杂环庚-4-基)-酰胺

向实施例 2h(800mg)化合物的甲醇(15mL) 溶液中加入 4M HCl 的二噁烷(15mL)。反应室温下搅拌过夜, 随后真空浓缩得到 800mg 题述化合物: MS(ES)334(M+H⁺)。

j.)亚萘基-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

向实施例 2i(200mg, 0.49mmol)氨盐的 CH₂Cl₂ 溶液中加入三乙基氨(0.17mL, 1.22mmol), EDC(103.5mg, 0.54mmol), HOBt(73mg, 0.54mmol)和 2-萘甲酸(93mg, 0.54mmol)。反应搅拌直到完全(经 TLC 分析)。反应用乙酸乙酯稀释, 和用饱和的 NaHCO₃, 水, 盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤和浓缩。残余物经柱色谱(5%甲醇:二氯甲烷)得到 0.14g 题述化合物: MS(EI)488(M+H⁺)。

k.)亚萘基-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

根据实施例 li 的通常方法, 除了用实施例 2j 化合物代替实施例 li 化合物来制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 3.2(dd, 1H), 3.4(m, 1H), 3.7(m, 2H), 4.7(m, 1H), 5.2(m, 1H),

7.2-8.4(m, 12H); MS(EI): 486(M+H⁺, 100%)。经 HPLC 分离非对映体混合物得到非对映体 1:MS(EI) 486.3 (M+H⁺), 和非对映体 2:MS(ES)486.3(M+H⁺)。

实施例 3

5 制备苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

a.) 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺除了用胡椒基酸代替 2-萘甲酸, 根据实施例 2j 的通常方法制备题述化合物: MS(ES)482(M+H⁺)。

10 b.) 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

根据实施例 1i 的通常方法, 除了用实施例 3a 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 3.0(m, 1H), 3.2(d, 1H), 3.5(q, 1H), 3.7(m, 2H), 4.7(m, 1H), 5.2(m, 1H), 6.0(s, 2H),
15 6.8(m, 2H), 7.2(m, 6H); MS(EI): 480(M+H⁺, 100%)。经制备级 HPLC 分离非对映体.洗脱液经冻干得到非对映体 1: MS (EI) 480.3 (M+H⁺), 959.62 M+H⁺) 和非对映体 2: MS(EI) 480.3 (M+H⁺), 959.62M+H⁺)。

实施例 4

20 制备苯并呋喃-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

a.) 苯并呋喃-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

25 根据实施例 2j 的通常方法, 除了用苯并呋喃-2 羧酸代替 2-萘甲酸制备题述化合物: MS(ES)478(M+H⁺)。

b.) 苯并呋喃-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

30 根据实施例 1i 的通常方法, 除了用实施例 4a 化合物制备题述化合物:
476 MS (EI): 492 (M+H⁺, 100%)。经制备级 HPLC 分离非对映体。洗脱液经冻干得到非对映体 1: MS (EI) 476.4 (M+H⁺), 951.6 (M+H⁺)和非对映体 2: MS (EI) 476.4 (M+H⁺), 951.62M+H⁺)。

实施例 5

制备苯并[b]噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

- 5 a.) 苯并[b]噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

根据实施例 2j 的通常方法，除了用苯并噻吩-2-羧酸 2-萘甲酸制备题述化合物：MS(ES)494(M+H⁺)。

- 10 b.) 苯并[b]噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

根据实施例 li 的通常方法，除了用实施例 5a 化合物代替来制备题述化合物：¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 3.2(dd, 1H), 3.4(m, 1H), 3.7(m, 2H), 4.7(m, 1H), 5.2(m, 1H), 7.2-8.4 (m, 10H): MS(EI): 492(M+H⁺, 100%)。

- 15 经制备级 HPLC 分离非对映体。洗脱液经冻干得到非对映体 1：MS(EI) 492.4 (M+H⁺), 983.72 M+H⁺) 和非对映体 2：MS(EI) 492.4 (M+H⁺), 983.72M+H⁺)。

实施例 6

- 20 制备亚萘基-2-磺酰基[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

a.) 亚萘基-2-磺酰基[(S)-1-(1-苄基-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

- 25 向实施例 2i(200mg, 0.49mmol) 氨盐的 CH₂Cl₂ 溶液中加入三乙基氨 (0.24mL, 1.72mmol) 和 2-萘磺酰氯(122mg, 0.54mmol)。反应室温下搅拌直到完全(经 TLC 分析测定)。反应完成，干燥(Na₂SO₄)，过滤和浓缩。

残余物经柱色谱(10% 甲醇: 二氯甲烷)得到 52mg 题述化合物：MS(EI)524(M+H⁺)。

- 30 b.) 亚萘基-2-磺酰基[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

根据实施例 li 的通常方法，除了用实施例 6a 化合物制备题述化合物：
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.0(dd, 1H), 3.3(m, 1H), 3.6(m, 2H), 3.7(m, 1H), 4.7(m, 1H), 5.3(m, 1H), 7.2-8.4 (m, 12H); MS(EI): 522(M+H⁺, 100%)。

5

实施例 7

制备喹啉-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

10 a.) 喹啉-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

根据实施例 2j 的通常方法，除了用 2-喹啉羧酸代替 2-萘甲酸制备题述化合物：MS(ES)489(M+H⁺)。

b.) 喹啉-2-羧酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

15 根据实施例 li 的通常方法，除了用化合物实施例 7a 制备题述化合物：
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 3.2(dd, 1H), 3.4(m, 1H), 3.7(m, 2H), 4.7(m, 1H), 5.2(m, 1H), 7.2-8.4(m, 11H); MS(EI): 487(M+H⁺, 100%)。经制备级 HPLC 分离非对映体。洗脱液经冻干得到非对映体 1：MS (EI) 492.4 (M+H⁺), 983.72M+H⁺)和非对映体 2：MS (EI) 492.4
20 (M+H⁺), 983.72M+H⁺)。

实施例 8

制备 3,4-二氯苯甲酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

25 a.) 3,4-二氯苯甲酸[(S)-1-(1-苄基-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

根据实施例 2j 的通常方法，除了用 3,4-二氯苯甲酸代替 2-萘甲酸制备题述化合物：MS(ES)506(M+H⁺)。

b.) 3,4-二氯苯甲酸[(S)-1-(1-苄基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

30

根据实施例 li 的通常方法,除了用实施例 8a 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 3.2(dd, 1H), 3.4(m, 1H), 3.7(m, 2H), 4.7(m, 2H), 5.2(m, 1H), 7.2-8.4(m, 8H); MS (EI):504 (M⁺, 100%)。

5

实施例 9

制备 4-{(S)-甲基-2-F(喹啉-2-羰基)-氨基}戊酰基氨基}-3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]氮杂环庚酮

a.)4-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]-氮杂环庚酮

向实施例 2g(0.5g, 1.46mmol) 化合物的 CH₂Cl₂ 溶液中加入 EDC(307mg, 1.60mmol), HOBt(216mg, 1.60mmol)和 3-(2-吡啶基)苯基乙酸(341mg, 1.60mmol)。反应室温下搅拌直到完全(经 TLC 分析测定)。收集物质, 并经柱色谱(2%甲醇:二氯甲烷)得到题述化合物(ES)539(M+H⁺)。

15 b.)4-((S)-氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙酰基]-氮杂环庚酮

向溶于甲醇(20ml)的实施例 9a(1.3g)化合物的溶液中加入 4M HCl 的二噁烷(20mL)溶液。反应搅拌直到完全(经 TLC 分析), 随后真空浓缩得到 1.1g 题述化合物: MS(EI)439(M+H⁺)。

20 c.)4-{(S)-甲基-2-[(喹啉-2-羰基)-氨基]戊酰基氨基}-3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]氮杂环庚酮

根据实施例 7a 的步骤,除了用实施例 9b 化合物制备题述化合物: MS(EI)594(M+H⁺)。

25 d.)4-{(S)-甲基-2-[(喹啉-2-羰基)-氨基]戊酰基氨基}-3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]氮杂环庚酮

根据实施例 li 的步骤,除了用实施例 9c 化合物制备题述化合物:¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 3.4(dd, 1H), 3.8(m, 3H), 4.1(m, 2H), 4.7(m, 3H), 5.4(m, 1H), 7.2-8.4(m, 14H); MS(EI): 592(M+H⁺, 100%)。

30

实施例 10

制备 1-((S)-2-苄氧基羰基氨基-4-甲基-戊基)-4-((S)-4-甲基-2-[(2-喹啉-2-羰基)-氨基]-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚酮

a.)1-((S)-2-苄氧基羰基氨基-4-甲基-戊基)-4-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚酮

5 根据实施例 2h 的步骤，除了用 Cbz-leucinal 代替苯甲醛制备题述化合物：MS(EI)577(M+H⁺)。

b.)4-((S)-2-氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-1-((S)-2-叔-苄基氧羰基氨基-4-甲基-戊基)-3-羟基-氮杂环庚酮

10 根据实施例 2i 的步骤，除了用实施例 10a 化合物制备题述化合物：MS(EI)477(M+H⁺)。

c.)1-((S)-2-苄氧基羰基氨基-4-甲基-戊基)-4-((S)-4-甲基-2-[(2-喹啉-2-羰基)-氨基]-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚酮

根据实施例 7a 的步骤，除了用实施例 10b 化合物制备题述化合物：MS(EI)632(M+H⁺)。

15 d.)1-((S)-2-苄氧基羰基氨基-4-甲基-戊基)-4-((S)-4-甲基-2-[(2-喹啉-2-羰基)-氨基]-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚酮

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 10c 化合物制备题述化合物：
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 12H), 1.5-2.1(m, 10H), 2.2(m, 4H), 2.9(m, 1H), 3.4(M, 2H), 3.7(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.2(m, 3H), 7.2(m, 4H), 7.5(m, 1H), 7.6(m, 20 1H), 7.7(m, 1H), 8.1(m, 1H), 8.2(m, 2H), 8.5(m, 1H); MS(EI): 630(M+H⁺, 100%)。

实施例 11

25 制备 1-苯甲酰基-4-((S)-2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯羰基氨基)-4-甲基-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚酮

a.)1-苯甲酰基-4-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚酮

根据 9a 实施例的步骤，除了用苯甲酸代替 3-(2-吡啶基)苯基乙酸制备题述化合物：MS(EI)448(M+H⁺)。

30 b.)4-((S)-2-氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-1-苯甲酰基-3-羟基-氮杂环庚酮

根据实施例 2i 的步骤，除了用实施例 11a 化合物制备题述化合物：
MS(EI)348(M+H⁺)。

c.)1-苯甲酰基-4-((S)-2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-羧基氨基)-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷

5 根据实施例 2j 的步骤，除了用实施例 11b 化合物代替实施例 2j 化合物和用胡椒基酸代替 2-萘甲酸制备题述化合物：MS(EI)496(M+H⁺)。

d.)1-苯甲酰基-4-((S)-2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-羧基氨基)-4-甲基-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚烷

10 根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 11c 化合物制备题述化合物：
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 3.2(dd, 1H), 3.4(m, 1H), 3.7(m, 2H), 4.7(m, 1H), 5.2(m, 1H), 6.0(s, 2H), 7.2-8.4(m, 8H); MS(EI): 494(M+H⁺, 70%)。

实施例 12

15 制备 1-苯甲酰基-4-((S)-2-(4-氟-苯甲酰基氨基)-4-甲基-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚烷

a.)1-苯甲酰基-4-((S)-2-(4-氟-苯甲酰基氨基)-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷

20 根据实施例 11c 的步骤，除了用 4-氟苯甲酸代替胡椒基酸制备题述化合物：MS(EI)470(M+H⁺)。

b.)1-苯甲酰基-4-((S)-2-(4-氟-苯甲酰基氨基)-4-甲基-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚烷

25 根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 12a 化合物制备题述化合物：
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.0(dd, 1H), 3.6(m, 1H), 4.0(m, 2H), 4.7(m, 1H), 5.2(m, 1H), 7.2-8.4 (m, 9H); MS(EI): 468(M+H⁺, 10%)。

实施例 13

30 制备 3-氧代-4-((S)-4-甲基-2-[[5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基化)-苯并咪喃-2-羧基]氨基]-戊酰基氨基)-1-(4-甲基-戊酰基)-氮杂环庚烷

a.)4-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-1-(4-甲基-戊酰基)-氮杂环庚酮

根据实施例 9a 的步骤,除了用异己酸代替 3-(2-吡啶基)苯基乙酸制备题述化合物: MS(EI)442(M+H⁺)。

5 b.)4-((S)-2-氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-1-(4-甲基-戊酰基)-氮杂环庚酮

根据 2i 实施例的步骤,除了用实施例 13a 化合物制备题述化合物: MS(EI)342(M+H⁺)。

10 c.)3-羟基-4-((S)-4-甲基-2-[[5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羰基]氨基]-戊酰基氨基)-1-(4-甲基-戊酰基)-氮杂环庚酮

向实施例 13b 化合物(200mg, 0.53mmol)的二氯甲烷溶液中加入 EDC(111mg, 0.58mmol), HOBt(78mg, 0.58mmol), TEA(0.11mL, 0.79mmol) 和 5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯并咪喃-2-羧酸。

15 反应室温下搅拌直到完全(经 TLC 分析)。收集物质,经柱色谱(5%甲醇:二氯甲烷)得到 160mg 题述化合物: MS(EI)615(M+H⁺)。

d.)3-氧代-4-((S)-4-甲基-2-[[5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羰基]氨基]-戊酰基氨基)-1-(4-甲基-戊酰基)-氮杂环庚酮

20 根据实施例 1i 的步骤,除了用化合物实施例 13d 制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 12H), 1.5-2.1(m, 8H), 2.2(m, 2H), 2.3(m, 1H), 2.4-2.5(m, 2H), 2.6(m, 5H), 2.7(m, 2H), 2.9(m, 1H), 3.4(m, 1H), 3.7(m, 4H), 4.1(m, 2H), 4.5-4.6(m, 2H), 5.2(m, 1H), 7.2-8.4(m, 4H): MS(EI): 613(M+H⁺, 100%)。经制备级 HPLC 分离非对映体。洗脱液经冻干得到非对映体 1 和非对映体 2。

25 实施例 14

制备 3-氧代-4-((S)-4-甲基-2-[[5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羰基氨基]-戊酰基氨基)-1-苯磺酰氮杂环庚酮

a.)1-苯磺酰基-4-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚酮

30 向实施例 2g 氨(0.5g, 1.46mmol)的二氯甲烷溶液中加入三乙基氨(0.4mL, 2.92mmol),接着加入苯磺酰氨(0.28mL, 2.18mmol)。反应室温下

搅拌直到完全(经 TLC 分析测定)。残余物经柱色谱(10%甲醇:二氯甲烷)得到 450mg 题述化合物: MS(EI)484(M+H⁺)。

b.)4-((S)-2-氨基-甲基-戊酰基氨基)-1-苯磺酰基-3-羟基-氮杂环庚烷

根据 2i 实施例的步骤,除了用实施例 14a 化合物制备题述化合物:

5 MS(EI)384(M+H⁺)。

c.)3-羟基-4-((S)-4-甲基-2-[[5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羰基]氨基]-戊酰基氨基)-1-苯磺酰基-氮杂环庚烷

根据实施例 13c 的步骤,除了用实施例 14b 化合物制备题述化合物:

MS(EI)657(M+H⁺)。

10 d.)3-氧代-4-((S)-4-甲基-2-[[5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羰基]氨基]-戊酰基氨基)-1-苯磺酰基-氮杂环庚烷

根据 li 实施例的步骤除了用实施例 14c 化合物制备题述化合物:¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.4(m, 1H), 2.7(m, 4H), 2.8(m, 2H), 3.5(m, 1H), 3.8(m, 4H), 4.0(m, 1H), 4.1(m, 2H), 4.4(m, 1H), 4.5(m, 1H), 4.7(m, 1H), 5.1(m, 1H), 7.0(m, 3H), 7.3(m, 2H), 7.5(m, 3H), 7.7(m, 2H):

MS(EI): 655 (M+H⁺, 100%)。

分析非对映体混合物用分析 HPLC 进行(40:60 至 45: 55 CH₃CN: 20mm KHPO₄ (pH7 缓冲液)60 分钟梯度 1mL/分钟; inertsil ODS-3 柱 4.6x250mm; 20 于 215nM 处进行 UV 检测)出现双峰(Rt=44.6 分钟和 45.9 分钟)。经制备级 HPLC 分离非对映体(40:60 至 50: 50 CH₃CN: mm KHPO₄(pH7 缓冲液)梯度, 12mL/分钟, 60 分钟; inertsil ODS-3 柱 250x20mm; 于 215nM 处进行 UV 检测)。洗脱液经冻干得到非对映体 1(分析 Rt=44.6 分钟)和非对映体 2(分析 Rt=45.9 分钟)。

25

实施例 15

制备 4-((S)-4-甲基-2-[[5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羰基]氨基]-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚烷-1-羧酸苯基酰胺

a.)[(S)-1-(3-羟基-1-苯基氨基甲酰基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-30 丁基]-氨基甲酸叔丁酯

向实施例 2g 氨(0.5g, 1.46mmol)的二氯甲烷(20mL) 溶液中加入苯基异氰酸酯(0.24mL, 2.18mmol)。反应室温下搅拌直到完全(经 TLC 分析测定)。残余物经柱色谱(5% 甲醇:二氯甲烷)得到 578mg 题述化合物: MS(EI)463(M+H⁺)。

5 b.)4-((S)-2-氨基-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苯基酰胺
根据实施例 2i 的步骤,除了用化合物实施例 15a 制备题述化合物:
MS(EI)363(M+H⁺)。

c.)3-羟基-4-((S)-4-甲基-2-[5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羰基]氨基}-戊酰基氨基)-氮杂环庚烷-1-羧酸苯基酰胺
10 根据实施例 13c 的步骤,除了用实施例 15b 化合物制备题述化合物:
MS(EI)636(M+H⁺)。

d.)4-((S)-4-甲基-2-[5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羰基]氨基}戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚烷-1-羧酸苯基酰胺
根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 15c 化合物制备题述化合物:
15 ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 4H), 3.0(m, 2H), 3.1(m, 1H), 3.8(m, 1H), 3.9(m, 4H), 4.2(m, 1H), 4.3(m, 2H), 4.9(m, 2H), 5.2(m, 1H), 7.2-8.4(m, 9H); MS(EI): 634(M+H⁺, 100%)。

分析非对映体混合物用分析 HPLC 进行(40:60 CH₃CN:20mM KHPO₄(pH7 缓冲液)isocratic, 1mL/分钟; inertsil ODS-3 柱 4.6x250mm; 于
20 215nm 处进行 UV 检测)出现双峰(Rt=27.3 分钟和 30.1 分钟)。经制备级 HPLC 分离非对映体(40:60 至 50:50 CH₃CN:20mM KHPO₄(pH7 缓冲液)梯度, 12mL/分钟, 60 分钟; inertsil ODS-3 柱 250x20mm;

于 215nm 进行 LTV)。洗脱液用 NaHCO₃:乙酸乙酯萃取,然后冻干和脱盐得到非对映体 1(分析 Rt=27.3 分钟)和非对映体 2(分析 Rt=30.1 分钟)。

25

实施例 16

制备 5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙酰基 1-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基-丁基]酰胺

a.)5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-羟基-1-
30 [2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙酰基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺

根据实施例 13c 的步骤,除了用实施例 9b 化合物制备题述化合物:
MS(EI)712(M+H⁺)。

b.)5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙酰基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺

5 根据 li 实施例的步骤除了用实施例 16c 化合物制备题述化合物:¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 4H), 2.8(m, 2H), 2.9(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.7(m, 4H), 3.9(m, 3H), 4.3(m, 2H), 4.7(m, 2H), 5.4(m, 1H), 7.2-8.0(m, 13H), 8.5(m, 1H); MS(EI): 710 (M+H⁺, 100%) MS(EI)。

分析非对映体混合物用分析 HPLC 进行(40:60 CH₃CN:20mM
10 KHPO₄(pH7 缓冲液)isocratic, 1mL/分钟; inertsil ODS-3 柱 4.6x250mm; 于 215nm 处进行 UV 检测)出现双峰(Rt=33.9 分钟和 37.9 分钟)。经制备级 HPLC 分离非对映体(40:60 至 45:55 CH₃CN:20 mM KHPO₄(pH7 缓冲液)梯度, 12mL/分钟, 60 分钟; inertsil ODS-3 柱 250×20mm; 于 215nm 处进行 UV 检测)。洗脱液用 NaHCO₃:乙酸乙酯萃取, 然后冻干和脱盐得到非对映体
15 1:MS(EI)710.3(M+H⁺)(分析 Rt=33.9 分钟)和非对映体 2: MS(EI)710.3(M+H⁺) (分析 Rt=37.9 分钟)。

实施例 17

制备 5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羧酸[(S)-1-(苯甲酰基-3-氧
20 代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

a.)5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羧酸[(S)-1-(苯甲酰基-3-羟基-
氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

根据实施例 13c 的步骤,除了用实施例 11b 的化合物制备题述化合物:
MS(EI)621(M+H⁺)。

25 b.)5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羧酸[(S)-1-(苯甲酰基-3-氧代-
氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 17a 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 4H), 2.9(m,
2H), 3.0(m, 1H), 3.7(m, 5H), 4.0(m, 1H), 4.1(m, 2H), 4.7(m, 2H), 5.4(m, 1H),
30 7.2-8.4(m, 11H): MS(EI): 619(M+H⁺, 100%)。

分析非对映体混合物用分析 HPLC 进行(40:60 至 55:45 CH₃CN:20 mM KHPO₄(pH7 缓冲液)30 分钟梯度, 1mL/分钟; inertsil ODS-3 柱 4.6x250mm; 于 215nm 处进行 UV 检测)出现双峰(Rt=分钟 13.5 和 17.6 分钟)。经制备级 HPLC 分离非对映体(40:60 至 45:55 CH₃CN:mM KHPO₄(pH7 缓冲液)60 分钟梯度, 15mL/分钟, 60 分钟; inertsil ODS-3 柱 250x20mm; 于 215nm 处进行 UV 检测)。洗脱液经 NaHCO₃:乙酸乙酯萃取, 然后冻干和脱盐得到非对映体 1(分析 Rt=13.5 分钟)和非对映体 2(分析 Rt=17.6 分钟)。

实施例 18

10 制备 5-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-苯磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

a.)5-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-苯磺酰 3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

15 根据实施例 14c 的步骤, 除了用 5-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸代替 5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯并咪喃-2 羧酸制备题述化合物: MS(EI)641(M+H⁺)。

b.)5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(苯甲酰基-3 氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

20 根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 18a 化合物制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 9H), 2.2(m, 2H), 2.5(m, 1H), 2.7(m, 4H), 3.0(m, 2H), 3.4(m, 1H), 4.0(m, 1H), 4.1(m, 2H), 4.5(m, 1H), 4.6(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.2-8.4(m, 11H); MS(EI): 639(M+H⁺, 100%)。

实施例 19

25 制备 5-(2-哌啶-1 基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-I--Cl-苯磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

a.)5-(2-哌啶-1 基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-苯磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

30 根据实施例 14c 的步骤, 除了用 5-(2-哌啶-1 基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸代替 5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯并咪喃-2 羧酸制备题述化合物: MS(EI)655(M+H⁺)。

b.)5-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羧酸[(S)-1-(1-苯磺酰-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用化合物实施例 18a 制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 11H), 2.2(m, 2H), 2.5(m, 5H), 2.7(m,
 5 2H), 3.5(m, 1H), 4.0(m, 1H), 4.1(m, 2H), 4.5(m, 1H), 4.6(m, 1H), 5.0(m, 1H),
 7.2-8.4(m, 11H); MS(EI): 653(M+H⁺, 100%)。

实施例 20

制备 5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-
 10 1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺

a.)5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯并咪唑-2-羧酸甲氧基甲基酰胺

向 3-(2-吡啶基)苯基乙酸(1g)的二氯甲烷溶液中加入 N,O-二甲基羟基氨基
 盐酸化物(0.92g),三乙基氨(1.3mL),HOBt(0.96g)和 EDC(1.1g)。反应搅拌
 直到完全。余下物经柱色谱(40%乙酸乙酯:己烷)得到 1.1g 题述化合物:
 15 MS(EI)257(M+H⁺)。

b.)5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯并咪唑-2-甲醛[caraldehyde]

向实施例 20a 的 5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯并咪唑-2-羧酸甲氧基甲基酰
 胺(0.2g)的 THF 溶液中加入 LAH(2.0mL 1M 在 THF 中的溶液)。反应搅拌
 直到完全消耗起始物质。反应完成得到 160mg 题述化合物。

20 c.)((S)-{3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰
 基}-3-甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯

根据实施例 2g 的通常方法,除了用 5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯并咪唑-2-
 甲醛代替苯甲醛制备题述化合物: MS(EI)525(M+H⁺)。

25 d.)(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸-{3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙基]-氮杂
 环庚-4-基}-酰胺

根据实施例 2i 的步骤,除了用化合物实施例 20c 制备题述化合物。

e.)5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羧酸((S)-3-甲基-1{3-羟基-1-[2-
 (3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺

根据实施例 13c 的步骤,除了用化合物实施例 20d 制备题述化合物。

30 f.)5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧-1-[2-
 (3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用化合物实施例 20e 制备题述化合物：
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 4H), 2.8(m, 6H), 3.1(m, 1H), 3.3(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.7(m, 4H), 4.2(m, 3H), 4.6(m, 1H), 5.2(m, 1H), 7.2-8.4(m, 13H), 8.6(m, 1H); MS(EI) : 696($\text{M}+\text{H}^+$, 80%)。

- 5 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体； MS(EI) : 696 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)，和较慢洗脱的非对映体； MS(EI) : 696($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)。

实施例 21

制备 萘-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环
 10 庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺

a.) 萘-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环
 庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺

根据实施例 20f 的步骤，除了用 2-萘甲酸代替 5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)
 苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物： MS(EI) 579($\text{M}+\text{H}^+$)。

15 b.) 萘-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环
 庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 21b 化合物制备题述化合物：
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 6H), 2.2(m, 2H), 2.9(m, 4H), 3.0(m, 1H), 3.4(d, 1H), 3.5(m, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 6.8-7.2(m, 6H), 7.3(m, 1H),
 20 7.5(m, 2H), 7.9(m, 6H), 8.2(M, 1H), 8.7(m, 1H); MS(EI) : 577($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)。

实施例 22

制备 1H-吡啶-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙
 基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺

25 a.) ((S)-3-甲基-1-{3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨
 基甲酰基}-丁基)酰胺

根据实施例 20f 的步骤，除了用 1H-吡啶-2 羧酸代替 5-(2-吗啉-4-基-乙
 氧基)苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物： MS(EI) 568($\text{M}+\text{H}^+$)。

30 b.) ((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨
 基甲酰基}-丁基)酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 22b 化合物制备题述化合物：
 $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 1.0(m, 6H), 1.52.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.9(m, 4H), 3.0(m, 1H), 3.4(d, 1H), 3.5(m, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 6.8-7.2(m, 6H), 7.0-7.9(m, 12H), 8.7(m, 1H), 9.5(m, 1H); MS(EI): 566(M+H⁺, 100%)。

5

实施例 23

制备 1H-吡啶-2-羧酸[(S)-1-(1-苯磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

10 a.)1H-吡啶-2-羧酸[(S)-1-(1-苯磺酰-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

根据实施例 2j 的步骤，除了用实施例 14b 化合物和用 1H-吡啶-2-羧酸代替苯甲酸制备题述化合物：MS(EI)527(M+H⁺)。

b.)1H-吡啶-2-羧酸[(S)-1-(1-苯磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

15 根据实施例 1i 的步骤，除了用化合物实施例 23b 制备题述化合物：
 $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.5(m, 1H), 3.5(dd, 1H), 3.9(m, 1H), 4.5(dd, 2H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.2-7.6 (m, 10H), 9.5 (b, 1H); MS(EI): 525(M+H⁺, 10%)。

20 实施例 24

制备苯并咪唑-2-羧酸[(S)-1-(1-苯磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

a.)苯并咪唑-2-羧酸[(S)-1-(1-苯磺酰-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

25 根据实施例 23a 的步骤，除了用苯并咪唑-2 羧酸代替 1H-吡啶 2-羧酸制备题述化合物：MS(EI)528(M+H⁺)。

b.)苯并咪唑-2-羧酸[(S)-1-(1-苯磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]酰胺

30 根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 24b 化合物制备题述化合物：
 $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.6(m, 1H), 3.5(d, 1H), 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.2-7.2(m, 10H)。

实施例 25

制备苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基]酰胺

- 5 a.) 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-{3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基]酰胺

根据实施例 20e 的步骤,除了用苯并咪喃-2-羧酸代替 5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯并咪喃-2-羧基制备题述化合物: MS(EI)569(M+H⁺)。

- 10 b.) 苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基]酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 25b 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 5H), 3.0(m, 1H), 3.3(m, 1H), 3.5(m, 1H), 4.7(m, 1H), 5.2(m, 1H), 7.2-7.7(m, 14H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 567(M+H⁺, 100%)。

- 15 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; MS(EI): 656(M+H⁺, 100%), 和较慢洗脱的非对映体; MS(EI): 656(M+H⁺, 100%)。

实施例 26

- 20 制备 5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-(3-氧代-1-苯乙基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基]酰胺

- 25 根据实施例 20c-f 步骤,除了用苯基乙醛代替实施例 20c 的 5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯并咪喃-2-甲醛制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.4(m, 1H), 2.6(m, 4H), 2.7(m, 6H), 3.0(m, 1H), 3.3(dd, 1H), 3.5(q, 1H), 3.7(m, 4H), 4.2(m, 2H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.2-7.2(m, 11H); MS(EI): 619(M+H⁺, 80%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; MS(EI): 619(M+H⁺, 100%), 和较慢洗脱的非对映体; MS(EI): 619 (M+H⁺, 100%)。

实施例 27

- 30 制备亚萘基-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-(3-氧代-1-苯乙基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基]酰胺

根据实施例 2h-k 的步骤,除了用苯基乙醛代替实施例 2h 的苯甲醛制备题述化合物: $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.4(m, 1H), 2.7(m, 4H), 3.0(m, 1H), 3.7(d, 1H), 3.5(q, 1H), 4.7(m, 1H), 5.1(m, 1H), 6.9-7.2(m, 7H), 7.5(m, 2H), 7.9(m, 4H)8.4(m, 1H); MS(EI): 500 (M+H⁺,100%)。

实施例 28

制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

10 a.)(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 14a-b 的步骤,除了用 2-吡啶磺酰氯代替实施例 14a 的苯磺酰氯制备题述化合物: MS(EI)385(M+H⁺)。

b.)苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

15 向实施例 28a(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺(0.15g)的二氯甲烷溶液中加入 TEA(0.11mL), HOBT(49mg), EDC(69mg)和苯并呋喃-2-羧酸(58mg)。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(5% 甲醇:乙酸乙酯)得到题述化合物: MS(EI)529(M+H⁺)。

20 c.)苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 28b 的化合物制备题述化合物: $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(dd, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.2-7.3(m, 3H), 7.4(m, 4H), 7.6(m, 1H), 8.0(m, 2H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 527(M+H⁺, 40%)。

25 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; $^1\text{HNMR}$: δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(t, 1H), 3.7(d, 1H); 4.0(d, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.2-7.3(m, 3H), 7.4(m, 4H), 7.6(m, 1H), 8.0(m, 2H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 527(M+H⁺, 100%), 和较慢洗脱的非对映体; $^1\text{HNMR}$: δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(t, 1H), 3.7(d, 1H); 4.0(d, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.2-7.3(m, 3H), 7.4(m, 4H), 7.6(m, 1H), 8.0(m, 2H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 527(M+H⁺, 100%)。

实施例 29

制备亚萘基-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 5 a.) 亚萘基-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤，除了用 2-萘甲酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物：MS(EI)539(M+H⁺)。

- 10 b.) 亚萘基-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 29a 化合物制备题述化合物：
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(dd, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.2-7.3(m, 2H), 7.5(m, 3H), 7.9(m, 6H), 8.3(m, 1H), 8.4(m, 1H); MS(EI): 537(M+H⁺, 50%)。

- 15 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体；MS(EI): 537 (M+H⁺, 100%)，和较慢洗脱的非对映体；MS(EI): 537 (M+H⁺, 100%)。

实施例 30

- 20 制备 5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.) 5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 13c 的步骤，除了用化合物实施例 28a 制备题述化合物：MS(EI)658(M+H⁺)。

- 25 b.) 5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 30 根据实施例 1i 的步骤，除了用化合物实施例 29a 制备题述化合物：
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.5(m, 4H), 3.7(m, 6H), 4.1(m, 1H), 4.5(m, 2H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.2-7.3(m, 4H), 7.4(m, 2H), 8.0(m, 2H), 8.7(m, 1H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 656(M+H⁺, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体；MS(EI): 656 (M+H⁺, 100%), 和较慢洗脱的非对映体；MS(EI): 656 (M+H⁺, 100%)。

实施例 31

5 制备 4-((S)-4-甲基-2-{[(5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并呋喃-2-羰基]-氨基}-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

a.)4-((S)-2-氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

10 向实施例 1 化合物(0.89g)的乙酸乙酯:甲醇(30mL 的 2:1 混合物) 溶液中加入 10%Pd/C 并连上氢气瓶。反应搅拌直到完全(经 TLC 分析), 随后过滤和浓缩得到题述化合物(0.57g)。

b.)4-((S)-4-甲基-2-{[(5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并呋喃-2-羰基]氨基}-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

根据实施例 13c 的步骤, 除了用实施例 31a 化合物制备题述化合物。

15 c.)4-((S)-4-甲基-2-{[(5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并呋喃-2-羰基]-氨基}-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 31b 化合物制备题述化合物:

¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5(m, 9H), 1.7(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.5(m, 5H), 2.7(m, 2H), 3.5(m, 1H), 3.8(m, 4H), 4.1(m, 3H), 4.2(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.2-7.3(m, 5H); MS(EI): 615(M+H⁺, 100%)。

20

实施例 32

制备 4-((S)-4-甲基-2-{[(5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并呋喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-(3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)]-丁基}酰胺

向实施例 31c 化合物的 THF(5mL)溶液中加入 1M HCl 的乙醚(5mL)。

25 反应搅拌过夜, 随后浓缩得到题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 4H), 3.2(dd, 3H), 3.7(m, 6H), 4.0(m, 3H), 4.5(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.2-7.3(m, 6H); MS(EI): 515(M+H⁺, 100%)。

实施例 33

30 制备 4-甲基-戊酸{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基-乙酰基)]-氮杂环庚-4-基}-酰胺

a.)3-羟基-4-(4-甲基-戊酰基氨基)-氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

根据实施例 1f 的步骤，除了用 4-甲基戊酸代替 Cbz-亮氨酸制备题述化合物：MS(EI)329(M+H⁺)。

b.)4-甲基戊酸(3-羟基-氮杂环庚-4-基)-酰胺

- 5 向实施例 33a 化合物(200mg)的甲醇(5mL) 溶液中加入 4M HCl 的二噁烷(5mL)。反应搅拌直到完全，随后浓缩得到题述化合物(132mg)：MS(EI)229(M+H⁺)。

c.)4-甲基-戊酸{3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基-乙酰基)-氮杂环庚-4-基]酰胺

- 10 根据实施例 9a 的步骤，除了用实施例 33b 化合物制备题述化合物：MS(EI)424(M+H⁺)。

d.)4-甲基-戊酸{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基-乙酰基)-氮杂环庚-4-基]酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 33c 化合物制备题述化合物：

- 15 ¹HNMR (CDCl₃) δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 2.9(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.7(m, 2H), 4.1(m, 3H), 4.6(m, 1H), 5.3(m, 1H), 7.2-8.0(m, 7H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 422(M+H⁺, 100%)。

实施例 34

- 20 制备((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-亚萘基-2-甲基-氨基甲酸叔丁酯

a.)(S)-4-甲基-2-[萘-2-基甲基]-氨基]-戊酸甲基酯

向亮氨酸甲基酯盐酸化物(0.5g)的二氯甲烷溶液中加入三乙基氨(0.9mL)，2-萘醛(0.43g)和三乙酰氧硼氢化钠(0.87g)。混合物搅拌直到完全。

- 25 余下经柱色谱(5%乙酸乙酯:二氯甲烷)得到 0.4g 题述化合物：MS(EI)286(M+H⁺)。

b.)(S)-2-(叔丁氧基羰基-萘-2-基甲基-氨基)-4-甲基]戊酸甲基酯

向实施例 34a 化合物 (0.35g)的二氯甲烷溶液中加入三-叔丁基碳酸氢酯(0.29g)。2 小时后，室温下加入三乙基氨，反应加热回流。反应浓缩和残余物经柱色谱纯化(50%己烷:二氯甲烷)得到 0.17g 题述化合物：

- 30 MS(EI)386(M+H⁺)。

c.)(S)-2-(叔-丁氧基羰基-萘-2-基甲基-氨基)-4-甲基戊酸

向实施例 34b 化合物 (0.17g) 的 THF:甲醇(15mL 的 2:1 溶液)溶液中加入 LiOH(0.019g)。反应搅拌过夜, 随后浓缩得到题述化合物。

5 d.)4-[(S)-叔丁氧基羰基-亚萘-2-基甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基氨基]-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

向实施例 2e 化合物(0.11g)的二氯甲烷溶液中加入 EDC(0.08g), HOBt(0.06g)和实施例 34c 的酸。一旦反应完成, 收集反应物和层析 (5%甲醇:二氯甲烷)得到题述化合物(0.18g): MS(EI) 618(M+H⁺)。

10 e.) [(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-亚萘-2-基甲基氨基甲酸叔丁酯

向实施例 34d 化合物 (0.17g)的乙酸乙酯:甲醇(20:10 mL)溶液中加入 10%Pd/C。连上氢气瓶和反应搅拌直到完全消耗起始物质。反应过滤和浓缩得到题述化合物(0.10g):MS(EI)484(M+H⁺)。

15 f.)((S)-3-甲基-1-{3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-亚萘基-2-甲基-氨基甲酸叔丁酯

根据实施例 9a 的步骤, 除了用实施例 34e 化合物制备题述化合物: MS(EI)679(M+H⁺)。

20 g.)((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-亚萘基-2-甲基-氨基甲酸叔丁酯

根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 34f 化合物制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 16H), 2.7(m, 1H), 3.2(m, 1H), 3.7(m, 3H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.2(m, 1H), 7.2-7.3(m, 16H), 8.6(m, 1H); MS(EI): 677(M+H⁺, 100%)。

25 实施例 35

制备(S)-4-甲基-2-[(亚萘-2-基甲基)-氨基]-戊烯酸{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]-氮杂环庚-4-基}-酰胺

向实施例 34g 化合物(20mg)的 THF 溶液中, 加入 1M HCl 的乙醚。反应搅拌直到完全消耗起始物质, 随后浓缩得到题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃):
30 δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.5(m, 1H), 3.5(m, 5H), 4.0(m, 1H),

4.7(m, 2H), 4.4(m, 1H), 7.2-8.0(m, 16H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 577(M+H⁺, 100%)。

实施例 36

5 制备 4-[2-(2-((S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基氨基甲酰基)-苯并咪唑-5-基氧)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

a.)4-[2-(2-((S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基氨基甲酰基)-苯并咪唑-5-基氧)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

10 向实施例 28a 化合物(0.15g)的二氯甲烷溶液中加入 EDC(0.07g), HOBt(0.05g), 三乙基氨(0.11mL)和 4-[2-(2-羧基苯并咪唑-5-基氧)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(10%甲醇:乙酸乙酯)得到题述化合物(0.10g):MS(EI)757(M+H⁺)。

b.)4-[2-(2-1(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基氨基甲酰基)-苯并咪唑-5-基氧)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

15 根据实施例 1i 的步骤,除了用化合物实施例 36a 制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 14H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.0(m, 2H), 3.5(m, 4H), 3.7(m, 6H), 4.1(m, 1H), 4.5(m, 2H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.0-7.6(m, 6H), 8.0(m, 2H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 755(M+H⁺, 100%)。

20 实施例 37

制备 5-(2-Piperizin-1-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-丁基]-酰胺

25 实施例 36b(0.02g) 化合物溶于 4M HCl 的二噁烷。反应搅拌直到完全随后, 浓缩得到题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-1.7(m, 7H), 2.7(m, 2H), 3.3(M, 2H), 3.5(m, 1H), 3.8(m, 5H), 4.1(m, 3H), 4.7(m, 4H), 5.0(m, 1H), 7.0-7.3(m, 2H), 7.4(m, 6H), 8.0(m, 2H), 8.7 (m, 1H): MS(EI): 655(M+H⁺, 100%)。

实施例 38

30 制备 5-(2-环己基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)5-(2-环己基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

向实施例 28a 化合物(0.15g)的二氯甲烷溶液中加入 EDC(0.07g), HOBt(0.05g), 三乙基氨(0.11mL)和 5-(2-环己基-乙氧基)苯并咪喃羧酸
5 (0.01g)。反应搅拌直到完全(经 TLC 分析)。余下经柱色谱(100%乙酸乙酯)得到题述化合物(0.15g): MS(EI)655(M+H⁺)。

b.)5-(2-环己基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用化合物实施例 38a 制备题述化合物:
10 MS(EI)653(M+H⁺)。

实施例 39

制备 5-(2-环己基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺

a.)5-(2-环己基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺
15

向实施例 20d(0.15g) 化合物的二氯甲烷溶液中,加入 EDC(0.06g), HOBt(0.04g), 三乙基氨(0.14mL)和 5-(2-环己基-乙氧基)苯并咪喃羧酸(0.09g)。反应搅拌直到完全(经 TLC 分析)。余下经柱色谱(100%乙酸乙酯)
20 得到题述化合物(0.10g): MS(EI)695(M+H⁺)。

b.)5-(2-环己基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 39a 化合物制备题述化合物:
25 ¹HNMR (CDCl₃): δ1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 18H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 3H), 3.2(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.9(m, 4H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.2-7.3(m, 13H), 8.7(m, 1H): MS(EI): 693(M+H⁺, 100%)。

实施例 40

制备 4-[2-(2-((S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙基[氮杂环庚
30 -4-基氨基甲酰基]-丁基氨基甲酰基]-苯并咪喃-5-基氧)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

a.)4-[2-(2-((S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙基[氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基氨基甲酰基]-苯并咪唑-5-基氧)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

向实施例 20d 化合物 (0.15g)的二氯甲烷溶液中, 加入 EDC(0.06g),
5 HOBt(0.04g), 三乙基氨(0.14mL)和 4-[2-(2-羧基苯并咪唑-5-基氧)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.12g)。反应搅拌直到完全(经 TLC 分析)。余下经柱色谱(10%甲醇:乙酸乙酯)得到题述化合物(0.09g): MS(EI) 797(M+H+)。

b.)4-[2-(2-((S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙基[氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基氨基甲酰基]-苯并咪唑-5-基氧)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯
10

根据实施例 1i 的步骤, 除了用化合物实施例 40a 制备题述化合物:
MS(EI)795.9(M+H+)。

实施例 41

15 制备 5-(2-piperizin-1-基-乙氧基)-苯并咪唑-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺

根据实施例 37 的步骤, 除了用化合物实施例 40b 制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 3.4-3.6(m, 19H),
4.5(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.2(m, 1H), 7.4(m, 1H), 7.5(m, 2H), 7.7(m,
20 2H), 7.8(m, 1H), 8.1(m, 2H), 8.4(m, 1H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 695(M+H+,
70%)。

实施例 42

25 制备(S)-4-甲基-2-(甲基-萘-2-基甲基-氨基)戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

a.)4-[(S)-2-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-4-甲基-戊酰基氨基]-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

向实施例 2e(0.35g) 化合物的二氯甲烷溶液中加入 N-甲基-N-Boc-亮氨酸(0.36g), HOBt(0.2g)和 EDC(0.28g)。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(5%
30 甲醇:二氯甲烷)得到 0.6g 题述化合物: MS(EI)492(M+H+)。

b.)[(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯

向实施例 42a 化合物(0.6g)的甲醇:乙酸乙酯(10:20 mL)溶液中加入 10%Pd/C 和接上氢气瓶。反应搅拌过夜, 随后过滤和浓缩得到 0.50g 题述:
5 MS(EI)358(M+H⁺)。

c.){(S)-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}甲基-氨基甲酸叔丁酯

向实施例 42b 化合物(0.2g)的二氯甲烷溶液中, 加入三乙基氨(0.16mL)和 2-吡啶磺酰氯(0.15g)。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(5%甲醇:乙酸乙酯)得到题述化合物(0.23g): MS(EI)499(M+H⁺)。
10

d.)(S)-4-甲基-2-甲基氨基-戊酸[3-羟基-1-(2-吡啶-2-磺酰)氮杂环庚-4-基]-酰胺

向实施例 42c 化合物(0.23g)的甲醇(3.0mL) 溶液中加入 4MHCl 的二噁烷(3.0mL)。反应搅拌直到完全。浓缩得到题述化合物: MS(EI)399(M+H⁺)。
15

e.)(S)-4-甲基-2-(甲基-萘-2-基甲基-氨基)戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

向实施例 42d(0.05g) 化合物的二氯甲烷溶液中, 加入三乙基氨(0.07mL), 2-萘醛(0.05g)和三乙酰氧硼氢化钠(0.11g)。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(5% 甲醇 乙酸 乙酯)得到题述化合物(0.03g):
20 MS(EI)539(M+H⁺)。

f.)(S)-4-甲基-2-(甲基-萘-2-基甲基-氨基)戊酸[3-氧代-1(吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 42e 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 5H), 2.6(m, 1H), 3.3(m,
25 1H), 3.7(m, 2H), 4.1(m, 1H), 4.7(m, 1H), 5.2(m, 1H), 7.2-8.0(m, 10H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 537(M+H⁺, 100%)。

实施例 43

制备(S)-4-甲基-2-(甲基-萘-2-基甲基-氨基)戊酸{3 氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]-氮杂环庚-4-基}-酰胺
30

a.)((S)-1-{3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-3-甲基-丁基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯

向实施例 42b 化合物(0.25g)的溶液中，加入 3-(2-吡啶基)苯基乙酸(0.16g)，HOBt(0.12g)和 EDC(0.15g)。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(5% 5 甲醇:乙酸乙酯)得到题述化合物(0.24g)：MS(EI)553(M+H⁺)。

b.)(S)-4-甲基-2-甲基氨基-戊酸{3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]-氮杂环庚-4-基}-酰胺

根据实施例 42d 的步骤，除了用实施例 43a 化合物制备题述化合物：MS(EI)453(M+H⁺)。

10 c.)(S)-4-甲基-2-(甲基-萘-2-基甲基-氨基)戊酸{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]-氮杂环庚-4-基}-酰胺

根据实施例 42e-f 的步骤，除了用实施例 43b 化合物制备题述化合物：¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 5H), 3.0(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.7(m, 4H), 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.2(m, 1H), 7.2-8.0(m, 15H), 8.7(m, 15 1H); MS(EI): 591(M+H⁺, 100%)。

实施例 44

制备 5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并呋喃-2-羧酸甲基((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙酰基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺

20 a.)5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并呋喃-2-羧酸甲基((S)-3-甲基-1-{3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙酰基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺

向实施例 43b 化合物(0.1g)的二氯甲烷溶液中，加入 5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯并呋喃-2-羧酸(0.06g)，HOBt(0.026g)，TEA(0.07mL)和 EDC(0.04g)。反应搅拌直到完全。余下色谱(20%甲醇:乙酸乙酯)得到题述化合物 25 (0.07g):MS(EI)726(M+H⁺)。

b.)5-(2-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并呋喃-2-羧酸甲基((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)乙酰基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用化合物实施例 44a 制备题述化合物：¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m,SH), 2.2(m, 5H), 2.7(m, 4H), 2.8(m, 30 2H), 2.9(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.7(m, 4H), 3.9(m, 3H), 4.3(m, 2H), 4.7(m, 2H), 5.4(m, 1H), 7.2-8.0(m, 12H), 8.5(m, 1H); MS(EI): 724(M+H⁺, 100%)。

实施例 45

制备苯并咪唑-2-羧酸甲基{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺

5 a.) 苯并咪唑-2-羧酸甲基{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺

向实施例 42d 化合物(0.1g)的二氯甲烷溶液中, 加入苯并咪唑-2-羧酸(0.04g), TEA(过量), HOBt(0.03g), 和 EDC(0.04g)。反应搅拌直到完全。

余下经柱色谱(5% 甲醇: 二氯甲烷)得到题述化合物(0.04g):

10 MS(EI)542.9(M+H⁺)。

b.) 苯并咪唑-2-羧酸甲基{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺

根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 45a 化合物制备题述化合物:

¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 8H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.0(m,

15 1H), 3.7(m, 2H), 4.1(m, 1H), 4.7(m, 1H), 5.2(m, 1H), 7.2-8.0(m, 8H), 8.7(m, 1H);

MS(EI): 541(M+H⁺, 10%)。

实施例 46

制备 2,2,2-三氟-N-((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-N-亚萘-2-基甲基-乙酰胺

20 a.) (S)-4-甲基-2-[亚萘-2-基甲基-(2,2,2-三氟-乙酰基)-氨基]-戊酸甲基酯

向实施例 34a 化合物(0.5g)的二氯甲烷溶液中, 加入碳酸钾(催化量), 和三氟乙酸(0.44g)。反应室温下搅拌 1 小时, 随后浓缩和层析(20%乙酸乙酯: 己烷)得到题述化合物。

25 b.) (S)-4-甲基-2-[亚萘-2-基甲基-(2,2,2-三氟-乙酰基)-氨基]-戊酸锂盐

向实施例 46a 化合物(0.49g)的 THF:水(3mL 2:1 溶液)溶液中, 加入氢氧化锂一水合物(0.06g)。反应搅拌过夜, 随后浓缩得到题述化合物(0.46g): MS(EI)366(M+H⁺)。

30 c.) 3-羟基-4-{(S)-4-甲基-2-[亚萘-2-基甲基-(2,2,2-三氟-乙酰基)氨基]-戊酰基氨基}-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

向实施例 2e 化合物(0.29g)的二氯甲烷溶液中, 加入 EDC(0.24g), HOBT(0.16g)和实施例 46b 化合物(0.46g)。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(5%甲醇:乙酸乙酯)得到题述化合物(0.25g): MS(EI)614(M+H⁺)。

d.)2,2,2-三氟-N-[(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-N-亚萘-2-基甲基-乙酰胺

根据实施例 42b 的步骤, 除了用实施例 46c 化合物制备题述化合物: MS(EI)480(M+H⁺)。

e.)2,2,2-三氟-N-((S)-3-甲基-1-{3-羟基-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-N-亚萘-2-基甲基-乙酰胺

10 根据实施例 43a 的步骤, 除了用实施例 46d 化合物制备题述的化合物: MS(EI)675(M+H⁺)。

f.)2,2,2-三氟-N-((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-(3-吡啶-2-基-苯基)-乙酰基]氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-N-亚萘-2-基甲基-乙酰胺

15 根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 46e 化合物制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.2(m, 1H), 3.7(m, 3H), 4.1(m, 1H), 4.5(m, 2H), 4.7(m, 2H), 5.2(m, 1H), 7.2-8.0(m, 14H), 8.7(m, 1H): MS(EI): 673(M+H⁺, 100%)。

实施例 47

20 制备 4-[(S)-(甲烷磺酰基-亚萘-2-基甲基-氨基)-4-甲基-戊酰基氨基]-3-氧代-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

a.)(S)-2-(甲烷磺酰-亚萘-2-基甲基-氨基)-4-甲基-戊酸甲基酯

25 向实施例 34a 化合物(0.5g)的二氯甲烷溶液中, 加入三乙基氨(0.36mL)和甲磺酰氯(0.16mL)。反应室温下搅拌直到完全。余下色谱(20%乙酸乙酯:己烷)得到题述化合物(0.24g)。

b.)(S)-2-(甲烷磺酰-亚萘-2-基甲基-氨基)-4-甲基-戊酸锂盐

根据实施例 46b 的步骤, 除了用实施例 47a 化合物制备题述化合物: MS(EI)348(M+H⁺)。

30 c.)4-[(S)-(甲烷磺酰基-亚萘-2-基甲基-氨基)-4-甲基-戊酰基氨基]-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

根据实施例 46c 的步骤,除了用实施例 47b 化合物制备题述化合物:
MS(EI)596(M+H⁺)。

d.)4-[(S)-(甲烷磺酰基-亚萘-2-基甲基-氨基)-4-甲基戊酰基氨基]-3-氧代-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

5 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 47c 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 5H), 3.0(m, 1H), 3.5(m, 1H), 4.1(m, 1H), 4.5(m, 3H), 4.7(m, 1H), 5.2(m, 3H), 7.2-8.0(m, 13H); MS(EI): 596(M+3H⁺, 100%)。

10 实施例 48

制备喹啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)喹啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

15 根据实施例 28b 的步骤,除了用喹啉-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)540(M+H⁺)。

b.)喹啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 48a 化合物制备题述化合物:

20 ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 1H), 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.0-7.2(m, 1H), 7.3(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.7(m, 1H), 7.8(m, 3H), 8.1(m, 1H), 8.3(m, 2H), 8.7(m, 2H); MS(EI): 538(M+H⁺, 100%)。

25 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; MS(EI): 538(M+H⁺, 100%), 和较慢洗脱的非对映体; MS(EI): 538(M+H⁺, 100%)。

实施例 49

制备喹啉-8-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

30 a.)喹啉-8-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤,除了用喹啉-8-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)540(M+H⁺)。

b.)喹啉-8-羧酸{(S)-3-甲基[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

5 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 49a 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.5(m, 4H), 7.6(m, 1H), 7.7(m, 3H), 8.2(m, 1H), 8.6(m, 1H), 8.7(m, 1H), 8.9(m, 1H); MS(EI): 538(M+H⁺, 100%)。

10 实施例 50

制备喹啉-6-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)喹啉-6-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

15 根据实施例 28b 的步骤,除了用喹啉-6-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)540(M+H⁺)。

b.)喹啉-6-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

20 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 50a 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.0(m, 2H), 7.5(m, 2H), 7.9(m, 2H), 8.0(m, 3H), 8.2(m, 1H), 8.7(m, 1H), 8.9(m, 1H); MS(EI): 538(M+H⁺, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; MS(EI): 538 (M+H⁺, 100%), 和较慢洗脱的非对映体; MS(EI): 538 (M+H⁺, 100%)。

25

实施例 51

制备喹啉-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

30 a.)喹啉-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤，除了用喹啉-4-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物：MS(EI)540(M+H⁺)。

b.) 喹啉-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

5 根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 51a 化合物制备题述化合物：
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 6.57.2(m, 2H), 7.4(m, 2H), 7.5(m, 1H), 7.7(m, 1H), 7.9(m, 2H), 8.0(m, 1H), 8.2(m, 1H), 8.7(m, 1H), 8.9(m, 1H); MS(EI): 538(M+H⁺, 100%)。

10 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体；MS(EI): 538(M+H⁺, 100%)，和较慢洗脱的非对映体；MS(EI): 538 (M+H⁺, 100%)。

实施例 52

15 制备喹啉-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.) 喹啉-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤，除了用喹啉-3-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物：MS(EI)540(M+H⁺)。

20 b.) 喹啉-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 52a 化合物制备题述化合物：
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.2(m, 2H), 7.5(m, 1H), 7.6(m, 1H), 7.7-
25 7.9(m, 4H), 8.1(m, 1H), 8.5(m, 1H), 8.6(m, 1H), 9.3(m, 1H); MS(EI): 538(M+H⁺, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体；MS(EI): 538(M+H⁺, 100%)，和较慢洗脱的非对映体；MS(EI): 538(M+H⁺, 100%)。

30 实施例 53

制备异喹啉-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)异喹啉-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

5 根据实施例 28b 的步骤,除了用异喹啉-3 羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)540(M+H⁺)。

b.)异喹啉-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 53a 化合物制备题述化合物:

10 ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.0(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.7(m, 2H), 7.9(m, 4H), 8.7(m, 3H), 9.2(m, 1H); MS(EI): 538(M+H⁺, 100%)。

实施例 54

15 制备异喹啉-1-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)异喹啉-1-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

20 根据实施例 28b 的步骤,除了用异喹啉-1-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)540(M+H⁺)。

b.)异喹啉-1-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 54a 化合物制备题述化合物:

25 ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.3(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.7-8.0(m, 6H), 8.7(m, 3H), 9.5(m, 1H); MS(EI): 538(M+H⁺, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; MS(EI): 537(M⁺, 100%), 和较慢洗脱的非对映体; MS(EI): 537(M⁺, 100%)。

30 实施例 55

制备喹喔啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基-1-丁基}酰胺

a.) 喹喔啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

5 根据实施例 28b 的步骤,除了用喹喔啉-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)541(M+H⁺)。

b.) 喹喔啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 55a 化合物制备题述化合物:

10 ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.0-7.2(m, 2H), 7.5(m, 1H), 7.7(m, 3H), 8.2(m, 2H), 8.3(m, 1H), 8.7(m, 1H), 9.5(m, 1H); MS(EI): 539(M+H⁺, 30%)。

实施例 56

15 制备苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.) 苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

20 根据实施例 28b 的步骤,除了用苯并[b]噻吩-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)545(M+H⁺)。

b.) 苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 56a 化合物制备题述化合物:

25 ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 6.8-7.2(m, 1H), 7.5(m, 3H), 8.0(m, 6H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 543(M+H⁺, 60%)。

30 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.7(m, 1H), 3.8(m, 1H), 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.1(m, 1H), 7.4-8.0(m, 8H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 543(M+H⁺, 100%), 和较慢洗脱的非对映体; 1.0 (m, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 2.7(m, 1H), 3.8(m, 1H),

4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.1(m, 1H), 7.4-8.0(m, 8H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 543(M+HT, 100%)。

实施例 57

5 制备 1,8-二氮杂萘-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)1,8-二氮杂萘-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

10 根据实施例 28b 的步骤,除了用 1,8-二氮杂萘-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)541(M+H⁺)。

b.)1,8-二氮杂萘-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

15 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 57a 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.2(m, 1H), 7.6(m, 2H), 7.9(m, 2H), 8.3(m, 1H), 8.4(m, 2H), 8.5(m, 2H), 9.2(m, 1H); MS(EI): 539(M+H⁺, 100%)。

实施例 58

20 制备 1H-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)1H-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤,除了用 1H-吡啶-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)528(M+H⁺)。

25 b.)1H-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

30 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 58a 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 6.8(m, 1H), 7.1(m, 1H), 7.3(m, 3H), 7.4(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.6(m, 1H), 8.0(m, 2H), 8.7(m, 1H), 9.4(b,1H); MS(EI): 526(M+H⁺, 80%)。

实施例 59

制备 5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 5 a.)5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤,除了用 5-甲氧基苯并咪唑 2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)559(M+H⁺)。

- 10 b.)5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2 磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 59a 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 4H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.0(m, 4H), 7.6(m, 3H), 8.0(m, 2H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 557(M+H⁺, 70%)。

- 15 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(t, 1H), 3.7(m, 4H), 4.0(d, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(d, 1H), 7.0(m, 4H), 7.6(m, 3H), 8.0(m, 2H), 8.7(d, 1H); MS(EI):557(M+H⁺,100%), 和较慢洗脱的非对映体; MS(EI): 557(M+H⁺, 100%)。

20

实施例 60

制备 5-溴-咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 25 a.)5-溴-咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤,除了用 5-溴-2-糠酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)558(M+H⁺)。

b.)5-溴-咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 30 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 60a 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d,

1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 6.5(m, 1H), 6.7(m, 1H), 7.1(m, 2H), 7.5(m, 1H), 8.0(m, 2H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 555(M+H⁺, 60%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; MS (EI): 555(M+H⁺, 100%), 和较慢洗脱的非对映体; MS (EI): 555 (M+H⁺, 100%)。

5

实施例 61

制备 咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

10 a.)咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤, 除了用 2-糠酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)479(M+H⁺)。

b.)咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

15 根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 61a 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 6.5(m, 1H), 7.2(m, 3H), 7.5(m, 2H), 8.0(m, 2H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 477(M+H⁺, 50%)。

20 实施例 62

制备 5-硝基-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)5-硝基-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

25 根据实施例 28b 的步骤, 除了用 5-硝基-2-糠酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)524(M+H⁺)。

b.)5-硝基-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

30 根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 62a 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d,

1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.2(m, 1H), 7.3(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.9(m, 2H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 522(M+H, 80%)。

实施例 63

5 制备 5-(4-硝基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)5-(4-硝基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

10 根据实施例 28b 的步骤,除了用 5-(4-硝基苯基)-2-糠酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)600(M+H⁺)。

b.)5-(4-硝基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

15 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 63a 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 6.9(m, 1H), 7.2(m, 1H), 7.5(m, 2H), 7.9-8.0(m, 4H), 8.5(m, 1H), 8.6(m, 1H); MS(EI): 598(M+H⁺, 80%)。

实施例 64

20 制备 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤,除了用 5-[3(三氟甲基)苯基]-2-糠酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)623(M+H⁺)。

25 b.)5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

30 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 64a 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.1(m, 1H), 7.5(m, 3H), 8.0(m, 4H)8.7(m, 1H); MS(EI): 621(M+H⁺, 80%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体；MS(EI): 621(M+H⁺, 100%), 和较慢洗脱的非对映体；MS(EI): 621(M+H⁺, 100%)。

实施例 65

5 制备四氢-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)四氢-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

10 根据实施例 28b 的步骤，除了用四氢咪喃-2 羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物：MS(EI)483(M+H⁺)。

b.)四氢-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 65a 化合物制备题述化合物：
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 12H), 2.7(m, 1H), 3.8(m, 3H), 4.0(m,
 15 1H), 4.5(m, 2H), 4.8(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.0(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.9(m, 2H),
 8.7(m, 1H), MS(EI): 481(M+H⁺, 80%)。

实施例 66

20 制备(S)-4-甲基-2-(2-苯氧基-乙酰基氨基)-戊酸[3-氧代-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

a.)(S)-4-甲基-2-(2-苯氧基-乙酰基氨基)-戊酸[3-羟基-(吡啶-2 磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 28b 的步骤，除了用苯氧基乙酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物：MS(EI)519(M+H⁺)。

25 b.)(S)-4-甲基-2-(2-苯氧基-乙酰基氨基)-戊酸[3-氧代-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 66a 化合物制备题述化合物：
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d,
 1H), 4.0(m, 1H), 4.5(m, 3H), 4.7(m, 1H), 5.1(m, 1H), 7.0(m, 3H), 7.3(m, 2H),
 30 7.5(m, 1H), 7.9(m, 2H), 8.6(m, 1H); MS(EI): 517(M+H⁺, 60%)。

实施例 67

制备(S)-2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙酰基氨基]-4-甲基-戊酸[3-氧代-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

5 a.)(S)-2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙酰基氨基]-4-甲基-戊酸[3-羟基(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 28b 的步骤,除了用 4-氟苯氧基乙酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)537(M+H⁺)。

b.)(S)-2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙酰基氨基]-4-甲基-戊酸[3-氧代-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

10 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 67a 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.6(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.5(,3H), 4.8(m, 1H), 5.1(m, 1H), 7.0(m, 4H), 7.5(m, 1H), 7.9(m, 2H), 8.6(m, 1H); MS(EI): 535(M+H⁺, 50%)。

15 实施例 68

制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-羧基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-丁基}-酰胺

a.){(S)-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-羧基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-氨基甲酸叔丁酯

20 向实施例 2g 化合物(0.25g)的二氯甲烷溶液中,加入吡啶甲酸(0.09g), EDC(0.14g)和 HOBT(0.10g)。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(5%甲醇:乙酸乙酯)得到题述化合物(0.35g)。

b.)(S)-2-氨基-4-甲基戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-羧基)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

25 向实施例 68a(化合物 0.34g)的甲醇(6mL)溶液中,加入 4M HCl 的二噁烷(6mL)。反应搅拌直到完全,随后浓缩得到题述化合物(0.34g): MS(EI)349(M+H⁺)。

c.)苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-羧基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-丁基}-酰胺

30 根据实施例 28b 的步骤,除了用实施例 68b 化合物制备题述化合物:
MS(EI)493(M+H⁺)。

d.) 苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-羰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-丁基}-酰胺

根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 68c 化合物制备题述化合物:
¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.5(m, 1H), 3.7(m,
 5 1H), 4.7(m, 4H), 5.0(m, 1H), 7.0-7.5(m, 8H), 8.2(m, 1H); MS(EI): 491(M+,
 100%)。

实施例 69

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-羰基)-氮杂
 10 环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 68a-d 的步骤, 除了用吡啶甲酸 N-氧化物代替实施例 68C
 的吡啶甲酸制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0 (m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H),
 2.2(m, 2H), 2.5(m, 1H), 3.5(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 3H), 5.5(m, 1H), 7.0(m,
 2H), 7.2-7.5(m, 7H), 8.1(m, 2H); MS(EI): 507(M+, 20%)。

15

实施例 70

制备 4-((S)-2-叔丁基羰基氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚烷-
 1-羧酸苄基酯

根据实施例 92j 的步骤, 除了用 4-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-戊
 20 酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯代替苯并咪唑-2-羧酸{(S)-1-[3-
 羟基-6,6-二甲基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-
 酰胺, 制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺):
 476.2; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-6.95(m, 7H), 5.25-4.60(m, 4H), 4.40-
 4.06(m, 2H), 3.70-3.58(t, 1H), 2.70-2.50(m, 1H), 2.25-1.30(m, 16H); 和第二洗
 25 脱非对映体: 1.00-0.85(d, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)476.2。

实施例 71

制备 5,6-二甲氧基苯并咪唑-2-羧酸(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-甲基-1H-
 咪唑-4-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.){(S)-1-[3-羟基-1-H-咪唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-
 30 丁基}-氨基甲酸叔丁酯

向实施例 2g 氨的二氯甲烷(5ml)溶液中, 加入吡啶(92 μ L, 1.14mmol), 接着加入 1-甲基咪唑-4-磺酰氯(0.112g, 0.623mmol)。反应室温下搅拌 16h。溶液用饱和的 NaHCO₃ 水溶液, 水和盐水洗涤。产品经柱色谱纯化(硅胶:甲醇/二氯甲烷)得到题述化合物白色固体(0.172g, 68%): ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.6(d, 1H), 7.5(d, 1H), 6.6(d, 1H), 3.8(s, 3H), 1.5(s, 9H), 1(d, 6H); MS(ESI): 488.2(M+H)⁺。

b.)(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(1-甲基-1H-咪唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

向实施例 71a 化合物(0.172g, 0.353mmol)的最小量 MeOH 溶液中, 加入 4M HCl 的二噁烷(10mL)。搅拌室温下 4 小时。反应混合物浓缩和用甲苯(2 次) 共沸得到题述化合物灰白色固体: MS(ESI): 388.2(M+H)⁺。

c.)5,6-二甲氧基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

向实施例 71b 化合物(0.137g, 0.353mmol), 5,6 二甲氧基苯并咪唑-2-羧酸(0.86g, 0.388mmol), 三乙基氨(246mL, 1.77mmol)和 1-羟基苯并三唑(0.01g, 0.070mmol)的 DMF(5mL)搅拌溶液中, 加入 1-(3-二甲基氨基丙基)3-乙基碳化二亚胺盐酸化物(0.074g, 0.388mmol)。室温下搅拌 16h, 溶液用 EtOAc 稀释, 并顺序地用饱和的碳酸氢钠水溶液, 水(2 次), 和饱和的盐水洗涤。有机层干燥(Na₂SO₄), 过滤和浓缩。产品经柱色谱纯化(silicagel; 甲醇/二氯甲烷)得到题述化合物白色固体(0.088g, 42%): MS(ESI): 592.1(M+H)⁺。

d.)5,6-二甲氧基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

将草酰氯(52 μ L, 0.596mmol)氯化物冷却至-78 $^{\circ}$ C。滴加入二甲亚砜(106 μ L, 1.49mmol)的二氯甲烷溶液。于-78 $^{\circ}$ C 搅拌 15min, 缓慢加入醇的二氯甲烷搅拌 1 小时, 加入 Et₃N(416 μ L, 2.98mmol)。溶液冷却至室温, 用水中止反应和用二氯甲烷萃取。分离有机层和用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤和浓缩。产品经柱色谱纯化(硅胶:甲醇/二氯甲烷)得到题述化合物的白色固体(0.068g, 78%): ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.8-7.6(m, 14H), 4(d, 12H), 1(d, 12H); MS(ESI): 590.1(M+H)⁺。

实施例 72

制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(5-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)4-((S)-2-氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

5 向实施例 2f 化合物(3.5g, 7.33mmol)的 EtOAc(0.5mL) 搅拌溶液加入 4M HCl 的二噁烷(12.8mL)。混合物室温下搅拌 1h。反应混合物浓缩和用甲苯(2x20mL) 共沸得到题述化合物浅黄色油(3.13g, 100%): MS(ESI)378.4(M+H)⁺。

10 b.)4-((S)-2-[(苯并呋喃-2-羧基)-氨基]-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

向实施例 72a 化合物(3.13g, 7.57mmol), 苯并呋喃-2-羧酸(1.35g, 8.32mmol), 三乙基氨(1.17ml, 8.25mmol)和 1-羟基苯并三唑(0.2g, 1.48mmol) 的 DMF(30mL)搅拌溶液, 加入 1-(3-二甲基氨基丙基)3-乙基碳化二亚胺盐酸化物(1.6g, 8.33mmol)。室温下搅拌 16h, 溶液用 EtOAc 稀释和用饱和的碳酸氢钠水溶液, 水(2 次), 和盐水顺序地洗涤。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 15 过滤和浓缩。产品经柱色谱纯化(硅胶; 乙基乙酯/二氯甲烷)得到题述化合物(3.7g, 93%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.8-7.7(m, 12H), 5.35(s, 2H), 1.0(d, 6H): MS(ESI):522(M+H)⁺。

20 c.)苯并呋喃-2-羧酸[(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

向实施例 72b 化合物(2.6g, 4.9mmol)的 EtOAc(150mL) 溶液加入 10% 炭载钨(1.3g), 并室温下在氢气氛下搅拌 64h。混合物然后经硅藻土过滤, 滤液浓缩得到题述化合物白色固体(1.92g, 100%): ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.8-7.7(m, 7H), 1.02(d, 6H); MS(ESI) 388(M+H)。

25 d.)苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(5-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3 磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

向实施例 72c 化合物(0.100g, 0.25mmol)和三乙基氨(35L, 0.25mmol) 的二氯甲烷(2mL)搅拌溶液, 加入 5-甲基-1H-1,2,4-三唑磺酰氯(0.043g, 0.25mmol)。反应搅拌 10 分钟和用饱和的 NaHCO₃ 水溶液, 水和饱和的盐 30 水洗。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩。化合物经柱色谱纯化(硅胶;

乙基乙酯/己烷)得到题述化合物浅黄色油(0.111, 84%): MS(ESI)532.73(M+H)⁺。

e.) 苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(5-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 5 向实施例 72d 化合物(0.108g, 0.206mmol)的二甲亚砷(2mL) 搅拌溶液中, 加入三乙基氨(172 μ L, 1.23mmol), 接着加入三氧化硫吡啶(0.116g, 0.718mmol)。室温下搅拌 16h。反应混合物用 EtOAc 稀释和用水(二次) 洗涤。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩。粗产品经柱色谱纯化(硅胶; 甲醇/二氯甲烷)得到题述化合物白色固体(0.08g, 81%): ¹HNMR (400MHz, CDCl₃)
10 δ 7.1-7.7(m, 7H), 2.65(s, 3H), 1.0(d, 6H); MS(ESI): 552.71(M+Na)⁺。

实施例 73

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-3-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 15 a.) 苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-3-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 向实施例 72c 化合物(0.100g, 0.25mmol)和三乙基氨(351 μ L, 0.25mmol) 搅拌溶液中, 加入 1-甲基咪唑磺酰氯(0.046g, 0.255mmol)。反应搅拌 10 分钟和用饱和的 NaHCO₃ 水溶液, 水和饱和的盐水洗涤。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩。化合物经柱色谱纯化(硅胶; 乙基乙酯/己烷)得到题述化合物浅黄色油(0.113g, 82%): ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.9-7.7(m, 9H), 3.9(2s, 3H), 1.0(d, 6H); MS(ESI): 531.8(M+H)⁺。
- 20

b.) 苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-3-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 25 向实施例 73a 化合物(0.085g, 0.159mmol)的二甲亚砷搅拌溶液中, 加入三乙基氨(133 μ L, 0.95mmol), 接着加入三氧化硫吡啶(0.08g, 0.5mmol), 室温下搅拌 16h。反应混合物用 EtOAc 稀释和用水(二次) 洗涤。有机层干燥(Na₂SO₄), 过滤和浓缩。粗产品经柱色谱纯化(硅胶; 甲醇/二氯甲烷)得到题述化合物白色固体(0.072g, 83%)。MS(ESI): 529.76(M+H)⁺。

30

实施例 74

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1H-咪唑-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.) 苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1H-咪唑-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

5 向实施例 72c 的化合物(0.100g, 0.25mmol)和三乙基氨(35L, 0.25mmol)搅拌溶液中, 加入 2-咪唑磺酰氯(0.046g, 0.255mmol)。反应搅拌 10 分钟, 用饱和的 NaHCO₃ 水溶液, 水和饱和的盐水洗涤。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩。化合物经柱色谱纯化(硅胶; 乙基乙酯/己烷)得到题述化合物浅黄色油(0.113g, 82%): ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.1-7.7(m, 9H), 4.8(s, 10 1H), d, 6H); MS(ESI): 517.76(M+H)⁺。

b.) 苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1H-咪唑-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

向实施例 74a 化合物(0.107g, 0.206mmol)的二甲亚砷(2mL)搅拌溶液中, 加入三乙基氨(172AL, 1.23mmol), 接着加入三氧化硫吡啶(0.115g, 15 0.718mmol)。室温下搅拌 16h。反应混合物用 EtOAc 稀释和用水(二次)洗涤。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩。粗产品经柱色谱纯化(硅胶; 甲醇/二氯甲烷)得到题述化合物白色固体(0.09g, 85%); MS(ESI): 515.84(M+H)⁺。

实施例 75

20 制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.) {(S)-1-[3-羟基-1-(噻唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-氨基甲酸叔丁酯

向实施例 2g 化合物(2.50g, 7.29mmol)的 DCE(100mL) 溶液中加入 P- 25 NMM(4.0g)和噻唑-2-磺酰基氯(1.6g, 8.75mmol)。摇动后室温下过夜, 溶液过滤。滤液浓缩得到题述化合物的白色固体(2.50g, 5.10mmol, 70%); MS: 490.91(M+H)⁺。

b.) 苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(噻唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

30 向实施例 75b 化合物(0.15g, 0.45mmol)的 CH₂Cl₂(20mL)溶液中加入苯并咪唑-2-羧酸(0.109g, 0.172mmol), 1-羟基苯并三唑(0.106g, 0.762mmol),

和 P-EDC(0.85g, 1mmol/g)的 CH_2Cl_2 (10mL)溶液。摇动后室温下过夜, 溶液用 tisamine(0.589g, 3.75mmol/g)处理。另摇动 2 小时, 溶液过滤和浓缩得到题述化合物白色固体(166.7mg, 70%); MS(ESI): 535.3(M+H)⁺。

5 c.) 苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(咪唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

向实施例 75c 化合物(166.7mg, 0.313mmol)的二氯甲烷(4mL) 搅拌溶液加入 Dess-Martin 试剂(265.5mg, 0.626mmol)。室温下搅拌 2 小时, 溶液中同时加入硫代硫酸钠(2mL 10%的水)和饱和的碳酸氢钠(2mL)溶液。用二氯甲烷(2x)萃取。合并有机相, 用饱和的盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 过滤和
10 浓缩。残余物经 HPLC 纯化(50:50 乙醇:己烷, 20mL/min, 25min, Welk-1(R, R)21x250mm 柱, 280nm 和 305nm 下 UV 测定)得到第一洗脱物白色固体(84.8mg, 50.8%)。MS(ESI):533.2(M+H)⁺和第二洗脱物白色固体(50.1mg, 30.0%) MS:533.2(M+H)⁺。

15 实施例 76

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.){(S)-1-[3-羟基-1-(1-甲基-1H-咪唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-氨基甲酸叔丁酯

20 向实施例 2g 氨的二氯甲烷(5ml) 溶液中加入吡啶(92RL, 1.14mmol)接着加入 1-甲基咪唑-4-磺酰氯(0.112g, 0.623mmol)。室温下反应搅拌 16h。溶液然后用饱和的 NaHCO_3 水溶液, 水和盐水洗涤。产品经柱色谱纯化(硅胶:甲醇/二氯甲烷)得到题述化合物白色固体(0.172g, 68%): ¹HNMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.6 (d, 1H), 7.5(d, 1H), 6.6(d, 1H), 3.8(s, 3H), 1.5(s, 9H),
25 1(d, 6H); MS(ESI): 488.2(M+H)⁺。

b.)(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(1-甲基-1H-咪唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

向实施例 76a 化合物(0.172g, 0.353mmol)的少量 MeOH 溶液中加入 4M HCl 的二噁烷(10mL)。室温下搅拌 4 小时。反应混合物浓缩和用甲苯
30 (toulene)(2 次)共沸得到题述化合物灰白色固体。MS(ESI): 388.2(M+H)⁺。

c.) 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

向实施例 72c 化合物(0.2g, 0.471mmol), 苯并咪喃-2-羧酸(0.084g, 0.388mmol), 三乙基氨(72gel, 0.517mmol)和 1-羟基苯并三唑(0.012g, 0.088mmol)的 DMF(5mL)搅拌溶液, 加入 1-(3-二甲基氨基丙基)3-乙基碳化二亚胺盐酸化物(0.099g, 0.515mmol)。室温下搅拌 16h, 溶液用 EtOAc 稀释和顺序地用饱和的碳酸氢钠水溶液, 水(2x's), 和饱和的盐水洗涤。

有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤和浓缩。产品经柱色谱纯化(硅胶; 甲醇/二氯甲烷)得到题述化合物白色固体(0.226g, 90%): $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.9-8.1(m, 18H), 3.75(2s, 6H), 1(d, 12H); MS(ESI): 531.80 (M+H)⁺。

d.) 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

向实施例 76a 化合物(0.226g, 0.426mmol)的二甲亚砷(2mL)搅拌溶液中, 加入三乙基氨(355L, 2.55mmol)接着三氧化硫吡啶(0.238g, 1.48mmol)和室温下搅拌 16 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释和用水(X2)洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤和浓缩粗产品经柱色谱纯化(硅胶; 甲醇/二氯甲烷)得到题述化合物白色固体(0.168g, 76%): $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.1-7.79m, 18H), 3.7(2s, 6H), 0.9(d, 12H); MS(ESI): 529.80(M+H)⁺。

20 实施例 77

制备 5-(4-氧-吗啉代-4-基-乙氧基)-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3 甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

向实施例 30b 化合物(0.01g)的二氯甲烷(2mL)溶液中, 加入 m-CPBA(0.008g)。反应搅拌过夜。余下经柱色谱(30%甲醇:二氯甲烷)得到题述化合物: $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.5(m, 4H), 2.7(m, 1H), 2.8(m2H), 3.7(m, 4H), 3.8(q, 1H), 4.0(m, 3H), 4.7(m, 1H), 4.8(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.0(m, 3H), 7.4(m, 2H), 7.5(m, 1H), 7.9(m, 2H), 8.6(m, 1H); MS(EI): 671(M+, 100%)。

30 实施例 78

制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-3-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

5 a.)4-((S)-2-氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯向实施例 2f 的 4-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚-1-羧酸苄基酯 (4.0g)的甲醇(20mL)溶液中加入 4M HCl 的二噁烷(20mL)。反应室温下搅拌 2 小时, 随后浓缩得到题述化合物(3.8g): MS(EI)378(M+H⁺)。

b.)4-((S)-2-[(苯并呋喃-2-羰基)-氨基]-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

10 向实施例 78a 的 4-((S)-2-氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯 (3.2g)的二氯甲烷(200mL)溶液中, 加入 EDC(1.48g), HOBt(1.05g), TEA(1.29mL)和苯并呋喃-2-羧酸。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(2%甲醇:二氯甲烷)得到题述化合物(3.78g): MS(EI)521(M+H⁺)。

15 c.)苯并呋喃-2-羧酸[(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

向实施例 78b4-((S)-2-[(苯并呋喃-2-羰基)-氨基]-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯 (1.6g)的甲醇:乙酸乙酯(50mL:100mL)溶液中, 加入 10%Pd/C。反应在氢气瓶下搅拌 2 小时, 随后过滤和浓缩得到题述化合物(1.16g): MS(EI)387(M+H⁺)。

20 d.)苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-3-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

向实施例 78c 的苯并呋喃-2-羧酸[(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺 (0.3g)的二氯甲烷溶液中, 加入三乙基氨(0.17mL)接着 3-吡啶磺酰氯(0.25g)。反应室温下搅拌直到完全(经 TLC 分析测定)。余下经柱色谱(5%甲醇:乙酸乙酯)得到 0.32g 题述化合物: MS(EI)528(M+H⁺)。

25 e.)苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-3-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 78d 的苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-3-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.5(m,

30

1H), 3.5(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 1H), 4.8(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.0(m, 2H), 7.2-7.5(m, 6H), 8.1(m, 1H), 8.9-9.0(m, 2H); MS(EI): 526(M⁺, 100%)。

实施例 79

5 制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-3-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.) 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-3-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

10 向实施例 78d 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-3-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺 (0.05g)的二氯甲烷溶液中, 加入 m-CPBA(0.05g)。反应搅拌过夜。余下经柱色谱(10%甲醇:二氯甲烷)得到题述化合物(0.03g): MS(EI)544(M+H⁺)。

b.) 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-3 磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

15 根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 79a 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-3-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.5(m, 1H), 3.5(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.5(m, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.2-7.5(m, 7H), 8.1-8.2(m, 2H), MS(EI): 542(M⁺, 50%)。

20

实施例 80

制备喹啉-3-羧酸{(S)-1-(3,4-二氯-苯-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

25 根据实施例 75a-d 步骤, 除了用 3,4 二氯磺酰氯代替实施例 75 的噻唑-2-磺酰基氯和用喹啉 3-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ 9.34(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.14(m, 1H), 7.81(m, 3H), 7.60(m, 3H), 7.19m, 2H), 5.09(m, 1H), 4.88(m, 1H), 4.50(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.51(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.23(m, 2H), 1.60(m, 5H), 1.01(m, 6H)。

30 实施例 81

制备 5-羟基-苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)5-羟基-苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 5 向实施例 76b 化合物(0.1g, 0.235mmol), 5-羟基苯并咪唑-2-羧酸(0.046g, 0.256mmol), 三乙基氨(36*μ*L, 0.258mmol)和 1-羟基苯并三唑(0.006g, 0.044mmol)的 DMF(5mL) 搅拌溶液中, 加入 1-(3-二甲基氨基丙基)3-乙基碳化二亚胺盐酸化物(0.05g, 0.26mmol)。室温下搅拌 16h, 溶液用 EtOAc 稀释和顺序地用饱和的水溶液碳酸氢钠, 水(2X), 和饱和的盐水洗涤。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩。产品经柱色谱纯化(硅胶; 甲醇/二氯甲烷)得到题述化合物白色固体(0.129g, 100%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.8-8(m, 16H), 3.6(2s, 6H), 0.85(d, 12H)。MS(ESI): 547.88 (M+H)⁺。

b.)5-羟基-苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 15 草酰氯(13*μ*L, 0.149mmol)氯化物降至-78℃。滴加二甲亚砜(28*μ*L, 0.394mmol)的二氯甲烷溶液。于-78°搅拌 15 分钟, 缓慢加入实施例 81a 醇的二氯甲烷溶液和搅拌 1 小时, 加入 Et₃N(7*μ*L, 0.05mmol)。溶液然后至室温和用水中止反应和萃取进入二氯甲烷。有机层分离和用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤和浓缩。产品经柱色谱纯化(硅胶:甲醇/二氯甲烷)得到题述化合物的白色固体(0.021g, 78%): MS(ESI)545.9(M+H)⁺。

实施例 82

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

- 25 a.)苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2 磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

- 向实施例 78c 苯并咪唑-2-羧酸[(S)-1-(3-羟基-杂氮环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺 (0.10g)的二氯甲烷溶液中, 加入三乙基氨(0.07mL)接着 2-吡啶磺酰基氯 N-氧化物。反应室温下搅拌过夜。余下物经色谱(10%甲醇:二氯甲烷)得到题述化合物(0.01g): MS(EI)544(M+H)⁺。

b.){(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 82a 苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺制备题述化合物:¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 1H), 4.8(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.0-7.5(m, 9H), 8.1-8.2(m, 2H), MS(EI): 542(M⁺, 20%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体;¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(t, 1H), 3.8(d, 1H), 4.0(d, 1H), 4.7(m, 1H), 4.8(d, 1H), 5.0(m, 1H), 7.0-7.5(m, 9H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI): 542(M⁺, 100%), 和较慢洗脱的非对映体; MS(EI): 542(M+H⁺, 100%)。

实施例 83

制备 2-(4-{(S)-2-[(苯并咪唑-2-羧基)-氨基]-4-甲基-戊酰基氨基}-3-氧代-氮杂环庚烷-1-磺酰)-苯甲酸

a.)2-(4-{(S)-2-[(苯并咪唑-2-羧基)-氨基]-4-甲基-戊酰基氨基}-3-羟基-氮杂环庚烷-1-磺酰)-苯甲酸甲基酯

根据实施例 75 a-c 的步骤,除了用 2-羧基甲基磺酰基氯代替 2-噻唑磺酰基,制备题述化合物: MS(M+H⁺)=585.56, M+Na⁺=607.76, 2 M+H⁺=1170.48。

b.)2-(4-{(S)-2-[(苯并咪唑-2-羧基)-氨基]-4-甲基-戊酰基氨基}-3-羟基-氮杂环庚烷-1-磺酰)-苯甲酸

将 2-(4-{(S)-2-[(苯并咪唑-2-羧基)-氨基]-4-甲基-戊酰基氨基}-3-羟基-氮杂环庚烷-1-磺酰)-苯甲酸甲基酯(化合物 83a, 180mg, 0.309mmol)溶于 5:1MeOH/水(6ml)加入 LiOH(14mg, 0.34mmol)。反应混合物搅拌和回流 6 小时。反应混合物然后用水中止反应和 6N HCl(调节至 pH=2),用 EtOAc(3x10ml)萃取,干燥用 MgSO₄, 过滤,浓缩,和层析(硅胶, 1%乙酸/4%MeOH/CH₂Cl₂)得到题述化合物白色固体(48mg, 27%): M+H⁺=572.2

c.)2-(4-{(S)-2-[(苯并咪唑-2-羧基)-氨基]-4-甲基-戊酰基氨基}-3-氧代-氮杂环庚烷-1-磺酰)-苯甲酸

根据实施例 75 d 的步骤,除了用 2-(4-((S)-2[(苯并咪喃-2-羰基)-氨基]-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-磺酰)-苯甲酸代替苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(噻唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺,制备题述化合物:

5 MS(M+H⁺): 570.2(M+H⁺). ¹HNMR (400Hz, CDCl₃-CD₃OD): δ 8.05-7.95 (m, 1H), 7.707.15(m, 8H), 5.15-5.00(m, 1H), 4.95-4.75(m, 2H), 4.15-4.00(m, 1H), 3.65(d, 1H), 2.852.70(m, 1H), 2.25-2.05(m, 2H), 1.90-1.70(m, 4H), 1.60-1.45(m, 1H), 0.95(d, 6H)。

10 实施例 84

制备 3-(4-((S)-2-[(苯并咪喃-2-羰基)-氨基]-4-甲基-戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚烷-1-磺酰)-苯甲酸

根据实施例 83 的步骤,除了用 3-羧甲基苯磺酰基氯代替 2-羧基甲基苯磺酰氯,制备题述化合物:MS570.2 (M+H⁺); ¹HNMR (400Hz, CDCl₃-CD₃OD):
15 δ 8.46(d, 1H), 8.31-8.25(m, 1H), 8.00-7.97(m, 1H), 7.70-7.62(m, 2H), 7.55-7.46(m, 1H), 7.45-7.35(m, 1H), 7.30-7.25(m, 1H), 5.10-5.05(m, 1H), 4.95-4.78(m, 1H), 4.754.55(q, 1H), 4.00(d, 1H), 3.5(d, 1H), 2.60-2.40(m, 2H), 2.25-2.15(m, 1H), 1.95-1.70(m, 4H), 1.55-1.40(m, 1H), 0.98(t, 6H)。

20 实施例 85

制备苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.){(S)-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基丁基-氨基甲酸叔丁酯

25 向实施例 2g [(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-氨基甲酸叔丁酯 (2.5g)的二氯甲烷(100mL)和饱和的碳酸氢钠溶液中加入新制的 2-吡啶磺酰基氯 N-氧化物(在 2-巯基吡啶-氧化物的 9M HCl 溶液中通入氯气鼓泡约 90 分钟制得)。真空除去过量的氯得到 2-吡啶磺酰基氯-N-氧化物)。反应室温下搅拌 1 小时。余下物经柱色谱(10%甲醇:二氯甲烷)得到题述化合物
30 物(2.0g): MS(EI)500(M+H⁺)。

b.)(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

向实施例 85a 的{(S)-I-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基-氨基甲酸叔丁酯 (2.0g)的甲醇(20mL)溶液中, 加入 4M HCl 的二噁烷(20mL)。反应室温下搅拌 1.5 小时, 随后浓缩得到题述化合物 (1.8g): MS(EI)400(M+H⁺)。

c.)苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

向实施例 85b (S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺 (0.25g)的二氯甲烷(12mL)溶液中, 加入三乙基氨(0.12mL), EDC(0.11g), HOBt(0.077g)和苯并[b]噻吩-2-羧酸。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(10% 甲醇:二氯甲烷)得到题述化合物 (0.26g): MS(EI)560(M+H⁺)。

d.)苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 85c 苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 1H), 4.8(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.5(m, 4H), 7.8(m, 3H), 8.1-8.2(m, 2H). MS(EI): 558(M+, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; MS(EI):558(M+, 100%), 和较慢洗脱的非对映体; MS(EI): 558(M+, 100%)。

实施例 86

25 制备 5-溴-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.5-溴-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

30 根据实施例 85c 的步骤, 除了用 5-溴-2-糠酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)574(M+H⁺)。

b.)5-溴-呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 86a5-溴-呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备
5 题述化合物：¹HNMR (CDCl₃) δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 1H), 4.8(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.0(m, 2H), 7.4(m, 2H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI): 570(M⁺, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快的非对映体：MS(EI):572 (M+H⁺, 100%)，和较慢洗脱的非对映体；MS(EI):572 (M+H⁺, 100%)。

10

实施例 87

制备 5,6-二甲氧基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧酰胺

a.)5,6-二甲氧基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

15 根据实施例 85c 的步骤，除了用 5,6 二甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物：MS(EI)604(M+H⁺)。

b.)5,6-二甲氧基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 87a 的 5,6 二甲氧基苯并呋喃-2-
20 羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物：¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(m, 7H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 1H), 4.8(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.0-7.5(m, 5H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI): 602(M⁺, 100%)。

25 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体；MS(EI):602 (M⁺, 100%)，和较慢洗脱的非对映体；MS(EI):602 (M⁺, 100%)。

实施例 88

制备 1-氧-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

30 a.)1-氧-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤,除了用吡啶甲酸 N-氧化物代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)505(M+H⁺)。

b.)1-氧-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 5 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 88 的 1-氧-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1 (m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H), 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 7.5(m, 3H), 7.9(m, 2H), 8.3-8.4(m, 2H), 8.6(m, 1H); MS(EI): 503(M⁺, 100%)。

10

实施例 89

制备(S)-4-甲基-2-(吡啶-2-磺酰氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

- 15 a.)(S)-4-甲基-2-(吡啶-2-磺酰氨基)-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

向实施例 28a 的(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺 (0.25g)的二氯甲烷溶液中,加入三乙基氨(0.27mL)和 2-吡啶磺酰氨(0.15g)。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(5%甲醇:二氯甲烷)得到题述化合物(0.09g):MS(EI)525(M+H⁺)。

- 20 b.)(S)-4-甲基-2-(吡啶-2-磺酰氨基)-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

- 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 89a 的 (S)-4-甲基-2-(吡啶-2-磺酰氨基)-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺制备题述化合物:
 25 ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 5.5(m, 1H), 7.0(m, 1H), 7.5(m, 2H), 7.9(m, 3H), 8.6(m, 2H). MS(EI): 523 (M⁺, 100%)。

实施例 90

- 30 制备(S)-2-(3-苄基-脲基)-4-甲基-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

a.)(S)-2-(3-苄基-脲基)-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

向实施例 28a (S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺 (0.25g)的二氯甲烷溶液中, 加入三乙基氨(0.17mL)和苄基异氰酸酯(0.088g)。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(5%甲醇:二氯甲烷)得到题述化合物(0.12g)。

b.)(S)-2-(3-苄基-脲基)-4-甲基-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 89a (S)-2-(3-苄基-脲基)-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H), 4.0(m, 3H), 4,5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.2(,5H), 7.5(m, 1H), 7.9(m, 2H), 8.6(m, 1H); MS(EI): 515(M+, 60%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; MS(EI): 516(M+H⁺, 100%), 和较慢洗脱的非对映体; MS(EI): 516(M+H⁺, 100%)。

实施例 91

制备(S)-2-(3-苄基-脲基)-4-甲基戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

a.)(S)-2-(3-苄基-脲基)-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2 磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 90a 的步骤, 除了用苄基异氰酸酯代替苄基异氰酸酯制备题述化合物: MS(EI)503(M+H⁺)。

b.)(S)-2-(3-苄基-脲基)-4-甲基-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 91a 的 (S)-2-(3-苄基脲基)-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H), 4.0(m, 1H), 4,5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.0-7.9(m, 8H), 8.6(m, 1H). MS(EI): 501(M+, 60%)。

实施例 92

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-1-[6,6-二甲基-3-氧代-1(吡啶-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

a.) 烯丙基-(2,2-二甲基-戊-4-亚烯基)-胺

5 将 2,2-二甲基-4-戊醛(2.8g, 25mmol)溶于 15mL 苯。溶液中加入烯丙基氨(2.85g, 50mmol)。用少量分子筛吸去反应中产生的水。混合物室温下搅拌过夜。旋转蒸发除去溶剂和过量烯丙基氨得到 3.76g 题述化合物透明液体(产率 100%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.52(s, 1H), 5.99-5.90(m, 1H), 5.80-5.70(m, 1H), 5.15-4.99(m, 4H), 4.01-3.99(m, 2H), 2.17(d, 2H), 1.06(s, 10 6H)。

b.) 烯丙基-(2,2-二甲基-戊-4-烯基)-氨

将实施例 92a 烯丙基-(2,2-二甲基-戊-4-亚烯基)-氨(3.76g, 25mmol)稀释在 5ml MeOH。溶液中 0℃加入 NaBH₄(0.95g, 25mmol)。加入后, 混合物室温下搅拌 5 小时。旋转蒸发除去甲醇, 残余物分配于 EtOAc/20% NaOH。
15 有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和蒸发得到 2.26g 题述化合物: MS(M+H⁺): 154.0; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 5.93-5.76 (m, 2H), 5.29-4.99(m, 4H), 3.22(d, 2H), 2.34(s, 2H), 2.01(d, 2H), 0.94(s, 6H)。

c.) 吡啶-2-磺酸烯丙基-(2,2-二甲基-戊-4-烯基)-酰胺

将烯丙基-(2,2-二甲基-戊-4-烯基)-氨(0.43g, 2.8mmol)和 NMM(0.57g, 20 5.6mmol)混合在 30mL CH₂Cl₂ 中。溶液中缓慢加入 2-吡啶磺酰基氨, 同时冰水浴中冷却。加入后, 反应混合物室温下搅拌过夜。用 10%NaHCO₃ 和盐水洗涤。经柱色谱纯化得到 0.6g 无色油, 产率为 73%。MS (M+H⁺): 295.2; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.71-8.70(d, 1H), 7.98-7.86(m, 2H), 7.48-7.46(m, 1H), 5.88-5.77(m, 1H), 5.55-5.45(m, 1H), 5.13-5.00(m, 4H), 4.05-4.04(d, 2H), 25 3.24(s, 2H), 2.07-2.05(d, 2H), 0.96(s, 6H)

d.) 3,3-二甲基-1-(吡啶-2-磺酰)-2,3,4,7-四氢-1H-吡啶因

将吡啶-2-磺酸烯丙基-(2,2-二甲基-戊-4-烯基)-酰胺(0.6g, 2mmol)稀释在 CH₂Cl₂(50ml)中。经 Ar 仔细脱气后, 在 Ar 保护下加入 Grubbs 催化剂(0.17g, 0.2mmol)。混合物然后回流 2 小时, 经旋转蒸发除去溶剂。粗产品
30 经柱色谱纯化(5%-20%E/H)得到 0.47g 题述化合物, 87%产率。MS(M+H⁺): 267.0; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.70-8.69(d, 1H), 7.96-7.88(m, 2H), 7.49-

7.46(m, 1H), 5.815.70(m, 2H), 3.93-3.92(d, 2H), 3.26(s, 2H), 2.13-2.12(d, 2H), 1.00(s, 6H)

e.)5,5-二甲基-3-(吡啶-2-磺酰)-8-氧杂-3-氮杂-双环[5.1.0]辛烷

向实施例 92d 化合物 (1.2g, 4.5mmol)的 50mL CH₂Cl₂ 溶液分批加入
5 NaHCO₃(2.4g, 13.5mmol)和 MCPBA(1.2g, 13.5mmol)。反应室温下搅拌 4
小时,然后用 15% NaOH, 饱和的 K₂CO₃, 盐水洗涤和干燥(Na₂SO₄)得到 1.0g
粗产品,产率为 79%(良好,可用于下步反应,无需进一步纯化。)MS(M+H⁺):
283.0; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.68-8.67(d, 1H), 8.03-7.87(m, 2H), 7.49-
7.40(m, 1H), 4.44-3.89(q, 1H), 3.62-3.59(d, 1H), 3.50(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.78-
10 2.62(m, 2H), 2.122.06(m, 1H), 1.52-1.46(q, 1H), 1.20(s, 3H), 0.89(s, 3H)。

f.)4-叠氮-6,6-二甲基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-3-醇

将实施例 92e 的 5,5-二甲基-3-(吡啶-2-磺酰)-8-氧杂-3-氮杂-双环[5.1.0]
辛烷(1.2g, 4.3mmol)溶于 7ml MeOH 和 1ml H₂O 的混合物。溶液中加入 NaN₃
(0.83g, 13mmol)和 NH₄Cl(0.7g, 13mmol)。所得混合物回流过夜。除去 MeOH,
15 残余物用 EtOAc 稀释和用 10% NaHCO₃ 和盐水洗涤。经柱色谱纯化得到 0.4g
4-叠氮-6,6-二甲基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-3-醇(产率 29%); MS(M+H⁺):
326.2; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.68-8.67(m, 1H), 8.05-7.90(m, 2H), 7.53-
7.50(m, 1H), 3.75-3.60(m, 3H), 3.49-3.30(m, 3H), 1.73-1.66(m, 1H), 1.561.52(d,
1H), 1.07(s, 3H), 0.99(s, 3H)。

20 g.)4-氨基-6,6-二甲基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-3-醇

将实施例 9f 的 4-叠氮-6,6-二甲基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-3-醇
(0.4g, 1.23mmol)溶于 THF(50ml)和 H₂O(0.2ml)。加入 PPh₃(0.48g, 1.85mmol)。
反应混合物于 45℃ 搅拌过夜。TLC 表明无原料存在。蒸发 THF, 用甲苯(2x's)
共沸。所得重油溶于 MeOH, 用醚中的 HCl 调节 pH 为酸性。加入更多的
25 醚和溶液变浊。收集 0.22g 白色沉淀题述化合物(45%率); ¹H-NMR
(400MHz, CD₃O): 8.68(m, 1H), 8.107.93(m, 2H), 7.62(m, 1H), 3.90(m, 1H),
3.68(m, 1H), 3.40-2.90(m, 4H), 1.82(m, 1H), 1.53(d, 1H), 1.05(s, 6H)。

h.){(S)-1-[3-羟基-6,6-二甲基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰
基]-3 甲基-丁基}-氨基甲酸叔丁酯

30 将实施例 92g 的 4-氨基-6,6-二甲基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-3-醇的
HCl 盐 (0.22g, 0.6mmol)溶于 5ml DMF。溶液中加入 Boc-Leu OH (0.22g,

0.9mmol)和 HBTU(0.34g, 0.9mmol)和 NMM(0.24g, 2.4mmol)。混合物搅拌室温下过夜。高真空除去 DMF。残余物用 EtOAc 稀释和用 H₂O, 10% NaHCO₃ 和盐水洗涤。经柱色谱纯化得到 0.22g 题述化合物(72%产率);

MS(M+H⁺): 512.9; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.68-8.67(d, 1H), 7.97-7.88(m, 2H), 7.69-7.64(m, 1H), 6.62-6.53(m, 1H), 5.06-5.00(m, 1H), 4.03-3.18(m, 7H), 1.80-1.42(m, 15H), 1.04-0.92(m, 12H)。

i.) 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-羟基-6,6-二甲基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

向实施例 92h 的 {(S)-1-[3-羟基-6,6-二甲基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-氨基甲酸叔丁酯 (0.22g, 0.43mmol) 中加入 HCl/二噁烷(4M, 20ml, 80mmol)。混合物搅拌室温下 2 小时, 经旋转蒸发除去溶剂和过量 HCl。所得白色固体溶于 5ml DMF。溶液中加入 2-苯并咪喃羧酸(84mg, 0.52mmol), HBTU(0.2g, 0.52mmol)和 NMM(0.2g, 2mmol)。混合物搅拌室温下过夜。然后除去 DMF 和残余物再溶于 EtOAc(50ml), 用 10% NaHCO₃(50mlx2)和盐水(50ml) 洗涤。溶剂得到粗产品 0.26g。纯化经柱色谱得到 0.15g 题述化合物, 总产率为 63%; MS(M+H⁺): 556.8; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.66-8.63(m, 1H), 7.94-7.11(m, 10H), 4.72(m, 1H), 4.01-2.98(m, 7H), 1.78-1.39(m, 5H), 1.02-0.85(m, 12H)。

j.) 苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-6,6-二甲基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

室温下向实施例 92i(100mg, 0.18mmol)苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-羟基-6,6-二甲基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺的 2ml CH₂Cl₂ 溶液中, 加入 Dess-Martin 试剂(76mg, 0.18mmol)。溶液搅拌 2 小时, 加入 20ml CH₂Cl₂ 和然后用 NaHCO₃ 和盐水洗涤。经柱色谱纯化(50% 乙酸乙酯的己烷)得到 70mg 题述化合物产率为 70%。MS(M+H⁺):555.4; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.68-8.67(d, 1H), 7.97-7.93(m, 2H), 7.69-7.28(m, 6H), 7.32-6.92(m, 2H), 5.24(m, 1H), 4.79-4.69(m, 2H), 3.80-3.71(m, 2H), 2.54-2.50(d, 1H), 1.92-1.76(m, 4H), 1.45-1.40(m, 4H), 1.01-0.91(m, 9H)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; MS(M+H⁺):555.2, 和较慢洗脱的非对映体; MS(M+H⁺):555.2。

实施例 93

制备 5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基-1-丁基]酰胺

5 a.)5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 85c 的步骤,除了用 5-甲氧基苯并咪唑 2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)574(M+H⁺)。

b.)5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

10 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 93a 的 5-甲氧基苯并咪唑-2 羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(m, 4H), 4.0(m, 1H), 4,5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.6(m, 8H)8.0-8.2(m, 2H); MS(EI): 572(MF, 30%)。

15 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(t, 1H), 3.7(s, 3H), 3.8(d, 1H), 4.0(d, 1H), 4,7(m, 1H), 4.8(d, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.6(m, 8H)8.0-8.2(m, 2H); MS(EI):573(M+H⁺,100%)和较慢洗脱的非对映体; MS(EI): 573(M+H⁺, 100%)。

20

实施例 94

制备噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基酰胺

25 a.)噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 85c 的步骤,除了用噻吩并[3,2b]噻吩-2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)566(M+H⁺)。

b.)噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

30 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 94a 的噻吩并[3,2-b]噻吩-2 羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}

酰胺制备题述化合物：¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H), 4.0(m, 1H), 4,5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-7.5(m, 6H), 7.7(d, 1H), 8.0-8.2(m, 2H). MS(EI): 564(M⁺, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体；¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(t, 1H), 3.8(d, 1H), 4.0(d, 1H), 4,5(m, 1H), 4.7(d, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-7.5(m, 6H), 7.7(d, 1H), 8.0-8.2(m, 2H); MS(EI):565(M+H⁺,100%)和较慢洗脱的非对映体；MS(EI): 565(M+H⁺, 100%)。

10 实施例 95

制备喹喔啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)喹喔啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

15 根据实施例 85c 的步骤，除了用喹喔啉-2 羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物：MS(EI)556(M+H⁺)。

b.)喹喔啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2 磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 95a 喹喔啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-
20 [3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]丁基}酰胺制备题述化合物：¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H), 4.0(m, 1H), 4,5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-7.5(m, 2H), 7.9(m, 1H), 8.0-8.4(m, 4H,9.6(d, 1H); MS(EI): 554(M⁺, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体；MS(EI):
25 555(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体；MS(EI): 555(M+H⁺, 100%)。

实施例 96

制备喹啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

30 a.)喹啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 85c 的步骤,除了用喹啉-2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)555(M+H⁺)。

b.)喹啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

5 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 96a 的喹啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H), 4.0(m, 1H), 4,5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.6(m, 10H); MS(EI):553(M+,100%)。

10 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; MS(EI): 554(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体; MS(EI): 554(M+H⁺, 100%)。

实施例 97

15 制备噻吩-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)噻吩-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 85c 的步骤,除了用噻吩-3 羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)510(M+H⁺)。

20 b.)噻吩-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 97a 的噻吩-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 25 3.8(q, 1H), 4.0(m, 1H), 4,5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 4H), 7.8(m, 1H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI): 508(M+, 80%)。

实施例 98

30 制备 1H-吡啶-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)1H-吡啶-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 85c 的步骤,除了用 1H-吡啶-5-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物:MS(EI)543(M+).

5 b.)1H-吡啶-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 98a1H-吡啶-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物:¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 10 1H), 3.8(q, 1H); 4.0(m, 1H), 4.5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 7H), 8.1-8.2(m, 2H), 8.6(b, 1H); MS(EI): 541(M+, 100%).

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; MS(EI): 542(M+H⁺, 80%)和较慢洗脱的非对映体; MS(EI): 542(M+H⁺, 80%).

15 实施例 99

制备苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

20 根据实施例 85c 的步骤,除了用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物:MS(EI)548(M+).

b.)苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 99a 的苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-25 5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物:¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H); 4.0(m, 1H), 4.5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 6.0(s, 2H), 7.4-8.0(m, 5H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI): 546(M+, 100%).

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体; MS(EI): 30 547(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体; MS(EI): 547(M+H⁺, 100%).

实施例 100

制备 呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

5 a.) 呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 85c 的步骤, 除了用糠酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)494(M⁺)。

b.) 呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

10 根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 100a 呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H); 4.0(m, 1H), 4,5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 5H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI): 492(M⁺, 100%)。

15 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体 MS(EI): 493(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体; MS(EI): 493(M+H⁺, 100%)。

实施例 101

20 制备(S)-4-甲基-2-(2-噻吩-2-基-乙酰基氨基)-戊酸[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

a.) (S)-4-甲基-2-(2-噻吩-2-基-乙酰基氨基)-戊酸[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 85c 的步骤, 除了用噻吩-2-乙酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物。

25 b.) (S)-4-甲基-2-(2-噻吩-2-基-乙酰基氨基)-戊酸[3-氧代-1-(1-氧吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

30 根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 101a 的(S)-4-甲基-2-(2-噻吩-2-基-乙酰基氨基)-戊酸[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)氮杂环庚-4-基]-酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(m, 3H); 4.0(m, 1H), 4,5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 5H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI): 522(M⁺, 20%)。

实施例 102

制备 1H-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 5 a.) 1H-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 85c 的步骤，除了用 1H-吡啶-2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物：MS(EI)543(M⁺)。

- 10 b.) 1H-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 102a 的 1H-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物：¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H); 4.0(m, 1H), 4.5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 15 7H), 8.1-8.2(m, 2H), 9.4(b, 1H); MS(EI): 541(M⁺, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体：MS(EI): 542(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体；MS(EI): 542(M+H⁺, 100%)。

实施例 103

- 20 制备 4-氟代-{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-苯甲酰胺

a.) 4-氟-I(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-苯甲酰胺

- 25 根据实施例 85c 的步骤，除了用 4-氟苯甲酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物：MS(EI)522(M⁺)。

b.) 4-氟-{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-苯甲酰胺

- 30 根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 103a 的 4-氟-{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-苯甲酰胺制备题述化合物：¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m,

1H), 3.8(q, 1H); 4.0(m, 1H), 4.5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 6H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI): 520(M+, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱物非对映体: MS(EI): 521(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体 MS(EI): 521(M+H⁺, 100%)。

5

实施例 104

制备 5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-(1-氧-吡啶 2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

10 a.)5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-(1-氧-吡啶 2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 85c 的步骤, 除了用 5-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯并呋喃-2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)673(M+)。

b.)5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-(1-氧-吡啶 2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

15 根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 104a 的 5-(2-吗啉-4-基乙氧基)-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-(1-氧-吡啶 2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.5(m, 4H), 2.7(m, 3H), 3.7(m, 4H); 3.9(m, 1H), 4.5(m, 3H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 6H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI):
20 671(M+, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体: MS(EI): 672(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体 MS(EI): 672(M+H⁺, 100%)。

实施例 105

25 制备噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2 磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

30 根据实施例 85c 的步骤除了用噻吩-2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)510(M+)。

b.) 噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 105a 噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述
5 化合物: $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, SH), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H); 4.0(m, 1H), 4,5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 5H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI): 508(M⁺, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体: MS(EI): 509(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体 MS(EI): 509 (M+H⁺, 100%)。

10

实施例 106

制备 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.) 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-
15 氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 85c 的步骤,除了用 3-甲基苯并呋喃-2 羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)558(M⁺)。

b.) 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

20 根据实施例 1i 的步骤,除了代替实施例 106a 的 3-甲基苯并呋喃-2 羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.5(d, 3H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H); 4.0(m, 1H), 4.5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 6H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI): 556(M⁺, 100%)。

25 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体: $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.6(s, 3H), 2.7(t, 1H), 3.8(d, 1H); 4.1(d, 1H), 4,7(m, 1H), 4.7(d, 1H), 5.0(m, 1H), 7.0(m, 2H), 7.3(m, 2H), 7.4(m, 4H), 8.1(d, 1H), 8.2(d, 1H); MS(EI): 557(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体 MS(EI): 557(M+H⁺, 100%)。

30

实施例 107

制备 6-甲基-N-(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-烟酰胺

a.)6-甲基-N-((S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-烟酰胺

5 根据实施例 85c 的步骤,除了用 6-甲基烟酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)519(M⁺)。

b.)6-甲基-N-((S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-烟酰胺

10 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 107a 的 6-甲基-N-((S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-烟酰胺制备题述化合物:¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m,SH), 2.2(m, 2H), 2.6(s, 3H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H); 4.0(m, 1H), 4.5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 3H), 8.1-8.2(m, 3H), 9.0(m, 1H); MS(EI): 517(M⁺, 100%)。

15 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体: MS(EI): 518(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体 MS(EI): 518(M+H⁺, 100%)。

实施例 108

制备(S)-4-甲基-2-(2-噻吩-乙酰基氨基)-戊酸-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰基)-氮杂环庚-4-基]-丁基}酰胺

20 a.)(S)-4-甲基-2-(2-噻吩-乙酰基氨基)-戊酸-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤,除了用噻吩-2-乙酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(ESI)508.8(M+H⁺)。

25 b.)(S)-4-甲基-2-(2-噻吩-乙酰基氨基)-戊酸-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 108a 的(S)-4-甲基-2-(2-噻吩-乙酰基氨基)-戊酸-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]丁基}酰胺制备题述化合物: MS(ESI)506.8(M+H⁺)。

30 实施例 109

制备 1H-吡啶-6-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.) 1H-吡啶-6-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

5 根据实施例 28b 的步骤,除了用 1H-吡啶-6-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)527(M+H⁺)。

b.) 1H-吡啶-6-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

10 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 109a 的 1H-吡啶-6-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: MS(EI)525(M+H⁺)。

实施例 110

15 制备苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.) 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

20 根据实施例 28b 的步骤,除了用胡椒基酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)532.7(M+H⁺)。

b.) 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

25 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 110a 的苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: MS(EI)530.8(M+H⁺)。

实施例 111

制备 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]dioxepine-7-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

30 a.) 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]dioxepine-7-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 85c 的步骤,除了用 3,4-二氢-2H-1,5-苯并 dioxepine-7-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)576(M⁺)。

b.)3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]dioxepine-7-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

5 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 111a 的 3,4-二氢-2H-苯并 [b][1,4]dioxepine-7-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 4H), 2.5(d, 3H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H); 4.0(m, 1H), 4.2(m, 4H), 4.5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 5H), 8.1-8.2(m, 2H);
10 MS(EI): 575(M+H⁺, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体: MS(EI): 575(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体 MS(EI): 575(M+H⁺, 100%)。

实施例 112

15 制备 5-甲基-噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)5-甲基-噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

20 根据实施例 85c 的步骤,除了用 5-甲基噻吩-2 羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)524(M⁺)。

b.)5-甲基-噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

25 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 112a 的 5-甲基-噻吩-2 羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.5(d, 3H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H); 4.0(m, 1H), 4,5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 4H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI): 523(M+H⁺, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体: MS(EI): 523(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体 MS(EI): 523(M+H⁺, 100%)。

30

实施例 113

制备 4,5-二溴-噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)4,5-二溴-噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

5 根据实施例 85c 的步骤,除了用 4,5-二溴噻吩-2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)668(M⁺)。

b.)4,5-二溴-噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

10 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 113a 的 4,5-二溴噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H); 4.0(m, 1H), 4.5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 3H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI): 665(M+H⁺, 100%)。

15 实施例 114

制备 3,5-二甲基-异噁唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)3,5-二甲基-异噁唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

20 根据实施例 85c 的步骤,除了用 3,5-二甲基异噁唑-4-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)524(M+H⁺)。

b.)3,5-二甲基-异噁唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

25 根据实施例 1i 的步骤,除了 et 实施例 114a 的 3,5-二甲基-异噁唑 4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.4(m, 3H), 2.6(m, 3H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H); 4.0(m, 1H), 4.5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 5H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI): 521(M⁺, 100%)。

30

实施例 115

制备(S)-2-(2-苄氧基-乙酰基氨基)-4-甲基-戊酸[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基]-酰胺

a.){(S)-1-[3-羟基-1-(4-甲氧基-苯磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-氨基甲酸-叔丁酯

- 5 将[(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-氨基甲酸-叔丁酯(化合物 2g, 0.8g, 2.33mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(DCE, 20ml)。加入吗啉甲基聚苯乙烯树脂球(1.26g, 3.7mmol/g, Nova)。溶液振动 5 分钟。然后, 将 p-甲氧基苯磺酰氯(0.48g, 2.33mmol)溶于 DCE(10ml), 将此溶液加入至反应混合物。反应振动过夜, 过滤, 用 DCE(2x10ml), 然后 CH₂Cl₂(10ml)洗涤。合并有机相。真空浓缩, 无需纯化用于下步反应: M+H⁺=514.2。

b.)(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(4-甲氧基-苯磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺-HCl 盐

- 15 将{(S)-1-[3-羟基-1-(4-甲氧基-苯磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-氨基甲酸-叔丁酯(化合物 207a, 0.59g, 1.15mmol)溶于 CH₂Cl₂(8ml), 然后加入 4M HCl 的二噁烷(8ml)溶液, 反应室温搅拌 4 小时。反应混合物真空浓缩, 共沸二次(10ml)真空, 用于下步反应无需纯化: M+H⁺=413.8。

c.)(S)-2-(2-苄氧基-乙酰基氨基)-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(4-甲氧基-苯磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

- 20 (S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(4-甲氧基-苯磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺-HCl 盐(粗产品反应混合物 115b)溶于 MeOH(10ml)用碳酸酯-聚苯乙烯树脂球(1.75g, 2.63mmol/g, 4.6mmol)处理和振动 2 小时, 过滤, 洗涤用 MeOH(10ml)和合并有机物真空浓缩。产品然后溶于 DCE(2ml)加入吗啉甲基聚苯乙烯树脂球(0.25g, 3.77mmol/g, 0.91mmol, Nova)和反应振动 5 分钟。然后, 加入苄基乙酰基氯(0.081g, 0.44mmol)和反应混合物振动过夜。然后, 加入 trisamine 聚苯乙烯球(0.1g, 3.66mmol/g, 0.366mmol), 反应混合物振动 1.5h。反应混合物然后过滤, 用 DCE(2x10ml)和 CH₂Cl₂(10ml)洗涤, 和合并有机物真空浓缩。粗产品用于下步反应无需进一步纯化: M+H⁺=562.2。

- 30 d.)(S)-2-(2-苄氧基-乙酰基氨基)-4-甲基-戊酸[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基]-酰胺

将(S)-2-(2-苄氧基-乙酰基氨基)-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(4-甲氧基-苯磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺(化合物 207c, 0.24g, 0.44mmol)溶于 CH₂Cl₂ (5ml), 然后加入 Dess-Martin periodinane(0.3g, 0.7mmol), 反应搅拌 30 分钟反应, 用 CH₂Cl₂(20ml)稀释, 然后用水溶液 10% Na₂S₂O₅(10ml), 然后 10% NaHCO₃(10ml)水溶液, 水(10ml), 盐水(10ml)提取。合并有机物, 真空浓缩。残余物经 HPLC 纯化(50:50 乙醇:己烷, 20mL/min, 25min, Whelk-1(R, R)21x250mm 经柱, 于 280nm 和 305nmUV 检测)得到第一洗脱物白色固体(47mg, 43%): MS560.4 (M+H⁺)。¹HNMR (400Hz, CDCl₃): δ 7.73(d, 2H), 7.40-7.30(m, 5H), 7.05(d, 2H), 3.99(s, 2H), 3.88(s, 3H), 2.28-2.10(m, 2H), 0.95(t, 6H) 和 第二洗脱非对映体: MS560.2(M+H⁺)。

实施例 116

制备 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

15 a.)5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 85c 的步骤, 除了用 5-(3-三氟甲基苯基)-咪喃-2-羧酸代替 苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)638(M⁺)。

20 b.)5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 116a 的 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.6(d, 3H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H); 4.1(m, 1H), 4.7(t, 1H), 4.8(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 9H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI): 637(M+H⁺, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体: MS(EI): 637(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体 MS(EI): 637(M+H⁺, 100%)。

30 实施例 117

制备 5-甲基-2-苯基-咪唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)5-甲基-2-苯基-咪唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

5 根据实施例 85c 的步骤,除了用 5-甲基-2-苯基咪唑-4-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)585(M⁺)。

b.)5-甲基-2-苯基-咪唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

10 根据实施例 11i 的步骤,除了用实施例 117a 的 5-甲基-2-苯基咪唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物:¹HNMR(CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 5H), 2.2(m, 2H), 2.6(d, 3H), 2.7(m, 1H), 3.8(q, 1H); 4.0(m, 1H), 4.5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 7H), 8.1-8.2(m, 2H); MS(EI): 584(M+H⁺, 100%)。

15 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体: MS(EI): 584(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体 MS(EI): 584(M+H⁺, 100%)。

实施例 118

制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,4-二甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

20 a.)苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,4-二甲氧基-苯磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

25 向实施例 78c 的苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,4-二甲氧基苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺 (0.175g)的二氯甲烷溶液中,加入三乙基氨(0.1mL)和 3,4-二甲氧基苯磺酰氯(0.12g)。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(5%甲醇:二氯甲烷)得到题述化合物(0.21g): MS(EI)587(M⁺)。

b.)苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,4-二甲氧基-苯磺酰)-3-氧代氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

30 根据实施例 11i 的步骤,除了用实施例 118a 的苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,4-二甲氧基-苯磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺制备题述化合物:¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 6H), 2.6(m, 1H),

3.5(d, 1H); 3.7(t, 6H), 4.0(m, 1H), 4.5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 8H); MS(EI): 586(M+H⁺, 100%)。

实施例 119

5 制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(4-溴-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

a.) 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(4-溴-苯磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

10 根据实施例 118a 的步骤, 除了用 4 溴苯磺酰氯化物代替 3,4-二甲氧基苯磺酰氯制备题述化合物: MS(EI)606(M+)

b.) 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(4-溴-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

15 根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 119a 的苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(4-溴-苯磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 6H), 2.6(m, 1H), 3.5(d, 1H); 4.0(m, 1H), 4.5(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.0(m, 1H), 7.4-8.0(m, 9H); MS(EI): 604(M+, 100%)。

实施例 120

20 制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(苯并[1,2,5]噁二唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

a.) 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(苯并[1,2,5]噁二唑-4-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

25 根据实施例 118a 的步骤, 除了用 benzo furazan-4-磺酰氯代替 3,4-二甲氧基苯磺酰氯制备题述化合物: MS(EI)569(M+)

b.) 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(苯并[1,2,5]噁二唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

30 根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 120a 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(苯并[1,2,5]噁二唑-4-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m, 6H), 2.6(m, 1H),

3.7(m, 1H); 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.2(m, 1H), 7.4-8.0(m, 8H); MS(EI): 568(M+H⁺, 100%)。

实施例 121

5 制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,5-二甲基-噁唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

a.) 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,5-二甲基-噁唑-4-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

10 根据实施例 118a 的步骤, 除了用 3,5-二甲基噁唑-4-磺酰基氯代替 3,4-二甲氧基苯磺酰氯制备题述化合物: MS(EI)546(M+).

b.) 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,5-二甲基-噁唑-4-磺酰)-3-氧代氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

15 根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 121a 的苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,5-二甲基-噁唑-4-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.2(m, 2H), 2.4(d, 3H), 2.7(t, 3H), 3.6(d, 1H), 4.1(m, 1H), 4.4(t, 1H), 4.7(m, 1H), 5.2(m, 1H), 7.4-8.0(m, 5H); MS(EI): 544(M+, 100%)。

实施例 122

20 制备 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.) 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

25 根据实施例 28b 的步骤, 除了用 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)542(M+).

b.) 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

30 根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 122a 的 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.2(m, 2H),

2.6(d, 3H), 2.7(m, 1H), 3.8(m, 1H), 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.2(m, 1H), 7.4-8.0(m, 7H); 8.7(m, 1H); MS(EI): 540(M⁺, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体：¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.2(m, 2H), 2.6(s, 3H), 2.7(m, 1H), 3.8(d, 1H); 4.1(d, 1H), 4.7(m, 2H), 5.2(m, 1H), 7.4-8.0(m, 7H); 8.7(m, 1H); MS(EI): 541(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体 MS(EI): 541(M+H⁺, 100%)。

实施例 123

10 制备噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤，除了用噻吩并[3,2b]噻吩-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物：MS(EI)550(M⁺)。

15 b.)噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

20 根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 123a 的噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物：¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(m, 1H); 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.2(m, 1H), 7.4-8.0(m, 8H); 8.7(m, 1H); MS(EI): 548(M⁺, 100%)。

25 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体：¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.2(m, 2H)2.7(t, 1H), 3.8(d, 1H); 4.1(d, 1H), 4.7(m, 2H), 5.2(m, 1H), 7.4-8.0(m, 8H); 8.7(d, 1H); MS(EI): 549(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体 MS(EI): 549(M+H⁺, 100%)。

实施例 124

制备 5-叔丁基-3-甲基-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

30 a.)5-叔丁基-3-甲基-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤,除了用 5-叔丁基-3-甲基-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)620(M⁺)。

b.)5-叔丁基-3-甲基-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

5 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 124a 的 5-叔丁基-3-甲基噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.45(s, 9H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.2(m, 2H)2.4(d, 3H), 2.7(m, 1H), 3.8(m, 1H); 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.2(m, 1H), 7.4-8.0(m, 4H); 8.7(m, 1H); MS(EI): 618(M⁺, 100%)。

10

实施例 125

制备 5-甲基-2-苯基-噁唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)5-甲基-2-苯基-噁唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

15 根据实施例 28b 的步骤,除了用 5-甲基-2-苯基噁唑-4-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)569(M⁺)。

b.)5-甲基-2-苯基-噁唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

20 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 125a 的 5-甲基-2-苯基噁唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 2.6(m, 3H), 3.8(m, 1H); 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.2(m, 1H), 7.4-8.0(m, 8H); 8.7(m, 1H); MS(EI): 567(M⁺, 100%)。

25 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体: MS(EI):568(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体 MS(EI):568 (M+H⁺, 100%)

实施例 126

30 制备 2-苯基-5-三氟甲基-噁唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)2-苯基-5-三氟甲基-噁唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤,除了用 2-苯基-5 三氟甲基-噁唑-4-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)623(M⁺)。

5 b.)2-苯基-5-三氟甲基-噁唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 126a 的 2-苯基-5-三氟甲基-噁唑-4-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2 磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H),
10 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.8(m, 1H); 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.2(m, 1H), 7.4-8.0(m, 8H); 8.7(m, 1H); MS(EI): 621(M⁺, 100%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体: MS(EI):622(M+H⁺,100%)和较慢洗脱的非对映体: MS(EI):622 (M+H⁺, 100%)。

15

实施例 127

制备喹啉-2-羧酸{(S)-1-(1-甲烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用甲烷磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和用 2-
20 喹啉羧酸代替苯并呋喃-2 羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体;MS(M+H⁺): 475.2; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 8.65(d, 1H), 8.35-8.28(q, 2H), 8.20-8.18(d, 1H), 7.91-7.89(d, 1H), 7.80-7.78(t, 1H), 7.67-7.65(t, 1H), 7.10(d, 1H), 5.08(m, 1H), 4.73(m, 1H), 4.56-4.51(d, 1H), 4.00(m, 1H), 3.67-3.62(d, 1H), 2.91(s, 3H), 2.70(m, 1H), 2.32-2.10(m, 2H), 1.95-
25 1.40(m,SH), 1.02-1.00(m, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺):475.2

实施例 128

制备 1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸[(S)-1-(1-甲烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

30 根据实施例 75 的步骤,除了用甲烷磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和用 N-甲基吡啶-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC

纯化。第一洗脱非对映体；MS(M+H⁺):477.2；¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 7.65-7.63(d, 1H), 7.39-7.33(m, 2H), 7.17-7.14(t, 1H), 6.98-6.95(m, 2H), 6.65(d, 1H), 5.08(m, 1H), 4.68(m, 1H)4.56-4.52(d, 1H), 4.03(m, 4H), 3.67-3.63(d, 1H), 2.92(s, 3H), 2.71(m, 1H), 2.32-2.10(m, 2H), 1.95-1.40(m,SH), 1.02-1.00(d, 5 6H)；和第二洗脱非对映体：MS(M+H⁺): 477.2。

实施例 129

制备咪喃-2-羧酸{[(S)-1-(1-甲烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基氨基甲酰基]-甲基}-酰胺

10 根据实施例 75 的步骤，除了用甲烷磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 N-(2-咪喃-羰基)-甘氨酸代替苯并咪喃-2-羧酸，制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体；MS(M+H⁺):471.2；¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 7.50(m, 1H), 7.15(m, 1H), 7.05(m, 1H), 6.90(d, 1H), 6.55(m, 2H), 5.08(m, 1H), 4.55(m, 2H), 4.12(m, 2H), 4.05(m, 1H), 3.70(d, 1H), 2.92(s, 3H), 2.75(m, 1H), 15 2.20-1.40(m, 7H), 0.95(m, 6H)；和第二洗脱非对映体：MS(M+H⁺):471.4。

实施例 130

制备 5-甲氧基苯并咪喃-2-羧酸((S)-1-(1-甲烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基-1-酰胺

20 根据实施例 75 的步骤，除了用甲烷磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 5-甲氧基苯并咪喃-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸，制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体；MS(M+H⁺):494.2；¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 7.42-7.40(d, 2H), 7.08-6.94(m, 4H), 5.10(m, 1H), 4.71(m, 1H), 4.56-4.52(d, 1H), 4.02(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.68-3.63(d, 1H), 2.92(s, 3H), 2.72(m, 1H), 2.30- 25 1.15(m, 2H), 1.95-1.40(m, 5H), 0.99(d, 6H)；和第二洗脱非对映体：MS(M+H⁺):494.2。

实施例 131

30 制备喹喔啉-2-羧酸[(S)-1-(1-甲烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用甲烷磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和喹喔啉-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体;MS(M+H⁺):476.2; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 9.66(s, 1H), 8.38(d, 1H), 8.20-8.18(m, 2H), 7.88(m, 2H), 7.01(d, 1H), 5.10(m, 1H), 4.77(m, 1H), 4.57-4.52(d, 1H), 4.08-4.00(m, 1H), 3.69-3.64(d, 1H), 2.92(s, 3H), 2.71(m, 1H), 2.42-2.15(m, 2H), 1.95-1.42(m, 5H), 1.02-1.01(d, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺):476.2。

实施例 132

10 制备 5-(4-氯-苯基)-咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)5-(4-氯-苯基)-咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

15 根据实施例 28b 的步骤,除了用 5-(4-氯苯基)-2-糠酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)590(M+H⁺)。

b.)5-(4-氯-苯基)-咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

20 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 132a 的 5-(4-氯-苯基)-咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃)1.0(m, 6H), 1.5-2.1(m,SH), 2.2(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.7(d, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.0(m, 1H), 6.7(m, 1H), 7.2(m, 1H), 7.3(m, 2H), 7.5(m, 1H), 7.7(m, 2H), 8.0(m, 2H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 587(M+, 80%)。

25 非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体: MS(EI):587(M+H⁺,100%)和较慢洗脱的非对映体: MS(EI):587(M+H⁺,100%)。

实施例 133

制备(S)-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰基氨基]-4-甲基-戊酸(1-甲烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基)-酰胺

30 根据实施例 75 的步骤,除了用 4-甲烷磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 2-(4-甲氧基苯基)-乙酸代替苯并咪唑-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC

纯化。第一洗脱非对映体；MS(M+H⁺):468.2；¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 7.19-7.17(d, 2H), 6.90-6.88(d, 3H), 5.83-5.81(d, 1H), 5.00(m, 1H), 4.53-4.40(m, 2H), 4.033.99(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.66-3.61(d, 1H), 3.53(s, 2H), 2.91(s, 3H), 2.73(t, 1H), 2.222.10(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.62-1.35(m, 4H), 0.90-0.88(d, 6H)；
5 和第二洗脱非对映体：MS(M+H⁺):468.2。

实施例 134

制备喹啉-2-羧酸{[(S)-1-[1-(2-氰基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

10 根据实施例 75 的步骤，除了用 2-氰基苯磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和喹啉-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸，制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体；MS(M+H⁺):562.2；¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 8.65(d, 1H), 8.48-8.40(q, 2H), 8.25-8.10(q, 2H), 7.91-7.65(m, 6H)；和第二洗脱非对映体：
15 7.12(d, 1H), 5.10(m, 1H), 4.73(m, 1H)4.61-4.56(d, 1H), 4.20(m, 1H), 3.73-3.68(d, 1H), 2.80(m, 1H), 2.27(m, 2H), 1.91-1.40(m,SH), 1.031.01(m, 6H)；和第二洗脱非对映体：MS(M+H⁺):562.2。

实施例 135

20 制备 1-甲基-1H-咪唑-2-羧酸{[(S)-1-[1-(2-氰基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 75 的步骤，除了用 2-氰基苯基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 N-甲基咪唑-2 羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸，制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体；MS(M+H⁺):564.2；¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):
25 8.13(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.77-7.67(m, 3H), 7.38-7.16(m, 4H), 6.97(s, 1H), 6.70(d, 1H), 5.05(m, 1H), 4.70-4.60(m, 1H), 4.55-4.50(d, 1H), 4.07(m, 1H), 4.05(s, 3H), 3.76-3.71(d, 1H), 2.75(m, 1H), 2.30(m, 2H), 2.00-1.45(m,SH), 1.00(d, 6H)；和第二洗脱非对映体：MS(M+H⁺)564.2。

实施例 136

30 制备咪唑-2-羧酸({(S)-1-[1-(2-氰基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基氨基甲酰基}-甲基)-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用 2-氰基苯基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 N-(2-呋喃-羰基)-甘氨酸代替苯并呋喃-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺):558.2; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 8.14-8.12(d, 1H), 7.91-7.90(d, 1H), 7.80-7.72(m, 2H), 7.48(s, 1H), 5 7.14(d, 2H), 6.98(d, 1H), 6.80(d, 1H), 6.52-6.51(t, 1H), 5.03(m, 1H), 4.60-4.53(m, 2H), 4.174.14(m, 3H), 3.74-3.69(d, 1H), 2.80(m, 1H), 2.25(m, 2H), 2.00-1.40(m, SH), 1.03-1.01(m, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)558.2。

实施例 137

10 制备 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氰基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用 2-氰基苯基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 5-甲氧基苯并呋喃-2 羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺):581.4; ¹H-NMR(400MHz, 15 CDCl₃): 8.15-8.13(d, 1H), 7.92-7.90(d, 1H), 7.81-7.74(m, 2H), 7.42-7.40(m, 2H), 7.08-7.03(m, 3H), 6.96(d, 1H), 5.10(m, 1H), 4.72-4.60(m, 2H), 4.17(d, 1H), 3.85(s, 3H), 3.75-3.70(d, 1H), 2.83-2.76(t, 1H), 2.27(m, 2H), 1.92-1.51(m, 5H), 1.02-1.01(m, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)581.2。

20 实施例 138

制备喹喔啉-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氰基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用 2-氰基苯基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和喹喔啉-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC 25 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺):563.2; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 9.65(s, 1H), 8.40(m, 1H), 8.22-8.10(m, 3H), 7.90-7.22(m,SH), 7.00(d, 1H), 5.10(m, 1H), 4.75(m, 1H), 4.65-4.60(d, 1H), 4.20-4.10(m, 1H), 3.72-3.70(d, 1H), 2.70(m, 1H), 2.38(m, 2H), 1.95-1.40(m,SH), 1.02(d, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)563.2。

30

实施例 139

制备(S)-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰基氨基]-4-甲基-戊酸[1-(2-氟基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用 2-氟基苯基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 2-(4-甲氧基苯基)-乙酸代替苯并咪唑-2-羧酸,制备题述化合物。残余物
5 经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺):555.2; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 8.14-8.12(d, 1H), 7.91-7.89(d, 1H), 7.79-7.73(m, 2H), 7.19-7.17(d, 2H), 6.90-6.88(d, 3H), 5.80(d, 1H), 5.02(m, 1H), 4.59-4.55(d, 1H), 4.45-4.42(m, 1H), 4.18-4.15(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.72-3.67(d, 1H), 3.53(s, 2H), 2.82-2.79(t, 1H), 2.22(m, 2H), 1.92(m, 1H), 1.60-1.30(m, 4H), 0.91-0.89(d, 6H); 和第二洗脱非对
10 映体: MS(M+H⁺)555.2。

实施例 140

制备喹啉-2-羧酸{[(S)-1-[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用 4-甲氧基苯磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 2-喹啉羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺):567.2; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 8.72-8.61(d, 1H), 8.35-8.28(q, 2H)8.21-8.18(d, 1H), 7.91-7.60(m, 5H), 7.10-6.99(m, 3H), 5.05(m, 1H), 4.73(m, 1H)4.59-4.52(d, 1H), 4.00(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.45-
15 3.38(d, 1H), 2.42(m, 1H), 2.30-1.35(m, 7H), 1.03-1.01(m, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)567.2。
20

实施例 141

制备 1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸{(S)-1-[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环
25 庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用 4-甲氧基苯基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 N-甲基-吲哚-2 羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸,制备题述化合物。残余物
经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺):569.2; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 7.78-7.72(d, 2H), 7.70-7.65(d, 1H), 7.42-7.30(m, 2H), 7.17-7.14(t, 1H),
30 7.05-6.95(m, 4H), 6.65(d, 1H), 5.05(m, 1H), 4.70-4.50(m, 2H), 4.03(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.45-3.40(d, 1H), 2.45(m, 1H), 2.30-2.10(m, 2H), 1.90-1.35(m,

6H); 和第二洗脱非对映体: 1.00(d, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)569.2。

实施例 142

- 5 制备 5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸((S)-1-[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基)-酰胺

根据实施例 75 的步骤, 除了用 4-甲氧基苯基磺酰氯化物代替噻唑-2-磺酰氯化物和 N-(2-咪唑-羰基)甘氨酸代替苯并咪唑-2-羧酸, 制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺):563.2; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 7.74-7.72(d, 2H), 7.47(s, 1H), 7.15-6.99(m, 4H), 6.91(d, 1H), 6.70(d, 1H), 6.52-6.51(m, 1H), 5.01(m, 1H), 4.53-4.49(m, 2H), 4.17-4.14(m, 2H), 4.00-3.90(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.45-3.41(d, 1H), 2.47(m, 1H), 2.17(m, 2H), 1.85-1.40(m, 5H), 0.95(m, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)563.2。

- 15 实施例 143

制备 5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸{[(S)-1-[1-(4-甲氧基苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺

根据实施例 75 的步骤, 除了用 4-甲氧基苯基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸, 制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺):586.2; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 7.75-7.73(d, 2H), 7.42-7.40(m, 2H), 7.08-6.99(m, 5H), 6.91(d, 1H), 5.05(m, 1H), 4.70-4.55(m, 2H), 4.05-4.00(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.45-3.40(d, 1H), 2.50-2.40(m, 1H), 2.30-2.10(m, 2H), 1.90-1.35(m, 5H), 1.01(m, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)586.2。

25

实施例 144

制备 5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸{[(S)-1-[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 75 的步骤, 除了用 4-甲氧基苯基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸, 制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺):568.2; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 9.66(s,

1H), 8.40-8.35(m, 1H), 8.19(m, 2H), 7.88(m, 2H), 7.757.73(d, 2H), 7.02-6.90(m, 3H), 5.10-5.05(m, 1H), 4.75(m, 1H), 4.60-4.55(d, 1H), 4.053.95(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.45-3.41(d, 1H), 2.45(m, 1H), 2.30-2.10(m, 2H), 1.95-1.40(m,SH), 1.04-1.02(d, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)568.2。

5

实施例 145

制备(S)-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰基氨基]-4-甲基-戊酸[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用 4-甲氧基苯基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 2-(4-甲氧基苯基)乙酸代替苯并咪唑-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺):560.4; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):7.74-7.71(d, 2H), 7.19-7.17(d, 2H), 7.01-6.99(d, 2H), 6.90-6.88(d, 2H), 6.85(d, 1H), 5.81(d, 1H), 4.99(m, 1H), 4.55-4.44(m, 2H), 3.97(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.53(s, 2H), 3.43-3.38(d, 1H), 2.43(t, 1H), 2.14(m, 2H), 1.85-1.35(m, 5H), 0.90-0.89(d, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)560.2。

15

实施例 146

制备 1-甲基-1H-咪唑-2-羧酸{(S)-1-(1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用 4-氟苯基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 N-甲基-咪唑-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺):557.2; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 7.84-7.80(m, 2H), 7.66-7.65(d, 1H), 7.40-7.14(m, 5H), 6.95(m, 2H), 6.65-6.63(d, 1H), 5.07(m, 1H), 4.68-4.55(m, 2H), 4.04(s, 3H), 3.48-3.43(d, 1H), 2.49(m, 1H), 2.25(m, 2H), 1.89-1.38(m, 6H); 和第二洗脱非对映体: 1.01(d, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)557.4。

25

实施例 147

制备咪唑-2-羧酸((S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基氨基甲酰基)-甲基)-酰胺

30

根据实施例 75 的步骤,除了用 4-氟苯基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 N-(2-呋喃-羰基)甘氨酸代替苯并呋喃-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体;MS(M+H⁺):551.4; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 7.81(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.27-7.16(m, 3H), 7.05(m, 1H), 6.90(d, 1H), 6.52(m, 2H), 5.00(m, 1H), 4.60-4.48(m, 2H), 4.14(m, 2H), 4.00-3.90(d, 1H), 3.48-3.44(d, 1H), 2.50(m, 1H), 2.20(m, 2H), 1.90-1.40(m,SH), 0.95(m, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺):551.2。

实施例 148

10 制备 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸{[(S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用 4-氟苯基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体;MS(M+H⁺):574.2; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 7.84-7.81(m, 2H), 7.42-7.40(m, 2H), 7.27-7.22(m, 2H), 7.08-7.04(m, 3H), 6.93(d, 1H), 5.10-5.02(m, 1H), 4.69-4.55(m, 2H), 4.05-4.00(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.473.43(d, 1H), 2.49(m, 1H), 2.24(m, 2H), 1.90-1.40(m,SH), 1.01(m, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺):574.2。

20 实施例 149

制备喹喔啉-2-羧酸{[(S)-1-(1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用 4-氟苯基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和喹喔啉-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺):556.2; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 9.66(s, 1H), 8.40-8.35(d, 1H), 8.21-8.18(m, 2H), 7.90-7.81(m, 4H), 7.27-7.22(m, 2H), 6.97(d, 1H), 5.10-5.02(m, 1H), 4.75(m, 1H), 4.59-4.55(d, 1H), 4.054.39(m, 1H), 3.48-3.44(d, 1H), 2.49(m, 1H), 2.32-2.10(m, 2H), 1.90-1.40(m,SH), 1.031.02(d, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺):556.2。

30

实施例 150

制备(S)-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰基氨基]-4-甲基-戊酸[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用 4-氟苯基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 2-(4-甲氧基苯基)乙酸代替苯并咪唑-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 5 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体;MS(M+H⁺):548.2; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 7.83-7.80(m, 2H), 7.27-7.17(m, 4H), 6.90-6.88(d, 3H), 5.85(d, 1H), 4.98(m, 1H), 4.55-4.43(m, 2H), 4.00-3.97(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.53(s, 2H), 3.45-3.41(d, 1H), 2.48(t, 1H), 2.17-2.14(m, 2H), 1.90-1.30(m, 5H), 0.90-0.88(d, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺):548.4。

10

实施例 151

制备苯并咪唑-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

15 a.){(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-氨基甲酸叔丁酯

向实施例 2g 化合物(2.50g, 7.29mmol)的 DCE(100ml)溶液中加入 P-NMM(4.0g)和 3-氯苯磺酰基氯化物(1.85g, 8.75mmol)。摇动后室温下过夜,溶液过滤。滤液浓缩得到题述化合物的白色固体(3.13g, 83.3%)。MS:539.78 (M+Na)⁺。

20 b.)(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[1-(3-氯-苯磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基 1-酰胺

向实施例 151a 化合物(1.0g, 1.93mmol)的甲醇(10ml)搅拌溶液,加入 HCl(4M, 于二噁烷中)(10ml)。室温下搅拌 3 小时,溶液浓缩得到白色固体。向白色固体(0.68g, 1.50mmol, 78%)的甲醇(37ml)溶液中加入 P-CO₃, (2.85g, 25 2.63mmol/g)。摇动 2 小时,溶液过滤和浓缩得到题述化合物的白色固体(0.59g, 1.42mmol, 95%)。MS:417.86(M+H)⁺。

c.)苯并咪唑-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

30 向实施例 151b 化合物(0.14g, 0.33mmol)的 CH₂Cl₂(20mL)溶液中,加入苯并咪唑-2-羧酸(0.81, 0.50mmol), 1-羟基苯并三唑(0.77g, 0.57mmol), 和 P-EDC(0.67g, 1mmol/g)的 CH₂Cl₂(10mL)。摇动后室温下过夜,溶液用

tisamine(0.45g, 3.75mmol/g)处理。另摇动 2 小时, 溶液过滤和浓缩得到题述化合物白色固体(122mg, 65%)。MS(ESI):562.2(M+H)⁺。

d.) 苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

5 向实施例 151c 化合物(122mg, 0.22mmol)的二氯甲烷(4mL)搅拌溶液中, 加入 Dess-Martin 试剂(185mg, 0.44mmol)。室温下搅拌 2 小时, 溶液中同时加入硫代硫酸钠(2mL 10%的水)和饱和的水溶液碳酸氢钠(2mL)。含水层用二氯甲烷(2x)萃取。合并有机相, 用饱和的盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩。残余物经 HPLC 纯化得到第一洗脱非对映体白色固体(62.7mg, 10 51.6%), MS(ESI):560.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(40.2mg, 33.1%)。MS(ESI):560.2(M+H)⁺。

实施例 152

15 制备 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 151c-d 的步骤, 除了用 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替实施例 151c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物, 经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(64.4mg, 50.3%):MS(ESI):590.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(44.4mg, 34.7%):MS(ESI):590.2(M+H)⁺。

20

实施例 153

制备 7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

25 根据实施例 151c-d 的步骤, 除了用 7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替的实施例 151c 苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物, 经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(51.1mg, 39.9%), MS(ESI):590.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(36.7mg, 28.7%):MS(ESI):590.2(M+H)⁺。

实施例 154

30 制备 5,6-二甲氧基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 151c-d 的步骤，除了用 5,6 二甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替实施例 151c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物，经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(51.1mg, 39.9%)，MS(ESI):622.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(36.7mg, 28.7%):MS(ESI):622.2(M+H)⁺。

5

实施例 155

制备 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

10 根据实施例 151c-d 的步骤，除了用 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸代替在步骤 151c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物，经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(78.6mg, 63.1%)，MS(ESI):574.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(40.7mg, 32.6%)。MS(ESI):574.2(M+H)⁺。

实施例 156

15 制备苯并[b]噻吩-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

20 根据实施例 151c-d 的步骤，除了用苯并[b]噻吩-2-羧酸代替在步骤 151c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物，经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(41.0mg, 32.8%)，MS(ESI):576.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(31.0mg, 24.8%)。MS(ESI):576.4(M+H)⁺。

实施例 157

制备 1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-氯苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

25 根据实施例 151c-d 的步骤，除了用 1-甲基吡啶-2-羧酸代替在步骤 151c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物，经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(28.5mg, 22.9%)，MS(ESI):573.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(28.5mg, 22.9%)。MS(ESI):573.2(M+H)⁺。

30 实施例 158

制备喹啉-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺

根据实施例 151c-d 的步骤，除了用喹啉-2-羧酸代替在步骤 151c 的苯并咪唑-2-羧酸得到题述化合物，经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(63.1mg, 50.8%)，MS(ESI):572.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(43.2mg, 34.8%)，MS(ESI):572.2(M+H)⁺。

实施例 159

制备苯并咪唑-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺

a.) $\{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基丁基\}$ -氨基甲酸叔-丁酯

向实施例 2g 化合物(1.03g, 3.00mmol)的 DCE(20ml)溶液中，加入 P-NMM(1.65g, 3.64mmol/g)和 2-氟苯磺酰氯(0.70g, 3.60mmol)。摇动后室温下过夜，溶液过滤。滤液浓缩得到题述化合物的白色固体(1.13g, 75.1%):MS:523.88(M+Na)⁺。

b.) $(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[1-(2-氟-苯磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基]$ -酰胺

向实施例 159a 化合物(1.13g, 2.25mmol)的甲醇(methanol)(15ml)搅拌溶液，加入 HCl(4M HCl 的二噁烷)(15ml)。室温下搅拌 3 小时，溶液浓缩得到白色固体。向白色固体(1.11g, 2.60mmol, 75%)的甲醇(50ml)溶液中加入 P-CO₂ (5.70g, 2.63mmol/g)。摇动 2 小时后，溶液过滤和浓缩得到题述化合物的白色固体(0.868g, 2.16mmol, 96%):MS:401.96(M+H)⁺。

c.)苯并咪唑-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-羟基氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺

向实施例 159b 化合物(0.11g, 0.26mmol)的 CH₂Cl₂(10mL)溶液中，加入苯并咪唑-2-羧酸(64.7mg, 0.39mmol)，1-羟基苯并三唑(61.1g, 0.45mmol)，和 P-EDC(0.53g, 1mmol/g)的 CH₂Cl₂(10mL)。摇动后室温下过夜，溶液用 tiamine(0.35g, 3.75mmol/g)处理。另摇动 2 小时(2h)，溶液过滤和浓缩得到题述化合物白色固体(103.5mg, 70%):MS(ESI)546.2(M+H)⁺。

d.)苯并咪唑-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺

向实施例 159c 化合物(103.5mg, 0.19mmol)的二氯甲烷(4mL)搅拌溶液中, 加入 Dess-Martin 试剂(164.7mg, 0.39mmol)。室温下搅拌 2 小时, 溶液同时加入硫代硫酸钠(2mL10%的水)和饱和的碳酸氢钠水溶液(2mL)。水相用二氯甲烷(2x)萃取。合并有机相萃取, 用饱和的盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 5 过滤和浓缩。残余物经 HPLC 纯化得到第一洗脱非对映体白色固体(76.2mg, 73.6%):MS(ESI)544.2(M+H)⁺ 和第二洗脱非对映体白色固体(20.7mg, 20.0%)MS(ESI)544.4(M+H)⁺。

实施例 160

10 制备 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 159c-d 的步骤, 除了用 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替在步骤 159c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物, 经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(48.3mg, 59.2%)MS(ESI):574.2(M+H)⁺ 和第二洗脱非对映体 15 白色固体(24.2mg, 29.6%)MS(ESI):574.2(M+H)⁺。

实施例 161

制备 7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

20 根据实施例 159c-d 的步骤, 除了用 7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替在步骤 159c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物, 经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(47.7mg, 58.5%):MS(ESI)574.2(M+H)⁺ 和第二洗脱非对映体白色固体(27.7mg, 33.9%)。

25 实施例 162

制备 5,6-二甲氧基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(2-氟苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 159c-d 的步骤, 除了用 5,6 二甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替在步骤 159c 苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物, 经 HPLC 分离得到第一洗脱 30 非对映体: MS(ESI)606.4(M+H)⁺ 和第二洗脱非对映体白色固体 MS(ESI)606.4(M+H)⁺。

实施例 163

制备 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺

- 5 根据实施例 159c-d 的步骤,除了用 3 甲基苯并呋喃-2-羧酸代替在步骤 160c 苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物,经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(50.5mg, 63.7%):MS(ESI)558.2 和第二洗脱非对映体白色固体(20.6mg); MS558.2(M+H)⁺。

10 实施例 164

制备苯并[b]噻吩-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(2-氟苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺

- 15 根据实施例 159c-d 的步骤,除了用苯并[b]噻吩 2-羧酸代替在步骤 159c 苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物,经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(52.5mg, 65.9%): MS(ESI)560.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(20.7mg, 26.0%): MS(ESI)560.2(M+H)⁺。

实施例 165

- 20 制备 1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺

- 25 根据实施例 159c-d 的步骤,除了用 1-甲基吡啶-2 羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸在步骤 159c 得到题述化合物,经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(51.4mg, 64.9%): MS(ESI)557.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(21.0mg, 26.5%): MS557.2(M+H)。

实施例 166

制备(S)-4-甲基-2-(1-氧-吡啶-2-磺酰氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

- 30 a.)(S)-4-甲基-2-(1-氧-吡啶-2-磺酰氨基)-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

向实施例 28a 化合物(0.1g)的二氯甲烷(10mL)和饱和的 NaHCO_3 溶液中 3 分钟滴加加入 2-吡啶磺酰氯 N-氧化物(0.9mL)。反应室温下搅拌 30 分钟。余下经柱色谱得到 9.2mg 题述化合物：MS(ESI)541(M+H⁺)。

5 b.)(S)-4-甲基-2-(1-氧-吡啶-2-磺酰氨基)-戊酸[3-氧代-1(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 166a 化合物制备题述化合物：MS(ESI)539(M+H⁺)。

实施例 167

10 制备喹啉-2-羧酸-{(S)-1-[1-(2-氟-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 159c-d 的步骤，除了用喹啉-2-羧酸代替在步骤 159c 苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物，经 HPLC 纯化得到第一洗脱非对映体白色固体(49.7mg, 62.9%)：MS(ESI)556.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体
15 (19.9mg, 25.1%)：MS556.4(M+H)⁺。

实施例 168

制备 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

20 根据实施例 75a-d 的步骤，除了用 2-噻吩磺酰氯代替实施例 75a 的 2-噻唑磺酰氯和用 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替在步骤 75c 苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物，经 HPLC 纯化得到第一洗脱非对映体白色固体(71mg, 65%)：MS(ESI)562.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(21.6mg, 20.0%)MS(ESI)：562.2(M+H)⁺。

25

实施例 169

制备 7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

30 根据实施例 168 的步骤，除了用 7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物，经 HPLC 纯化得到第一洗脱非对映体

白色固体(88mg, 80%): MS(ESI)562.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(18mg, 16%)MS(ESI): 562.2(M+H)⁺。

实施例 170

- 5 制备 5,6-二甲氧基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 168 的步骤, 除了用 5,6 二甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物, 经 HPLC 纯化得到第一洗脱非对映体 MS(ESI)594.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体。

10

实施例 171

- 15 制备 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]丁基}-酰胺

根据实施例 168 的步骤, 除了用 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸代替 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物, 经 HPLC 纯化得到第一洗脱非对映体白色固体(88mg, 83%): MS(ESI)546.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(16mg, 15%): MS(ESI)546.2(M+H)⁺。

实施例 172

- 20 制备苯并[b]噻吩-2-羧酸-{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 168 的步骤, 除了用苯并[b]噻吩-2 羧酸 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物, 经 HPLC 纯化得到第一洗脱非对映体白色固体(43.4mg, 41%): MS(ESI)548.4(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(33.4mg, 31.5%): MS(ESI)548.2(M+H)⁺。

25

实施例 173

- 30 制备 1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸-{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 168 的步骤, 除了用 1-甲基吡啶-2 羧酸代替 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物, 经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固

体(35.8mg, 34.0%): MS(ESI)545.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(45.8mg, 43%): MS(ESI)545.2(M+H)⁺。

实施例 174

- 5 制备喹喔啉-2-羧酸-{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 168 的步骤, 除了用喹喔啉-2-羧酸代替 5-甲氧基苯并咪喃-2-羧酸得到题述化合物, 经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(60mg, 56%): MS(ESI)544.4(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(38.7mg, 10 37%): MS(ESI)544.4(M+H)⁺。

实施例 175

制备苯并咪喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

- 15 a.){(S)-1-[1-(3-氯-苯磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基丁基}-氨基甲酸叔丁酯

向实施例 2g(2.50g, 7.29mmol) 化合物的 DCE(100ml) 溶液中, 加入 P-NMM(4.0g)和 4-氯苯磺酰基氯(1.85g, 8.75mmol)。摇动后室温下过夜, 溶液过滤。滤液浓缩得到题述化合物的白色固体(3.13g, 83.3%)。MS: 20 539.78(M+Na)⁺。

b.)(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[1-(3-氯-苯磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基]-酰胺

实施例 175a 化合物(1.0g, 1.93mmol)的甲醇(10ml)搅拌溶液, 加入 HCl(4M HCl 的二噁烷)(10ml)。室温下搅拌 3 小时, 溶液浓缩得到白色固体。向白色固体(0.68g, 1.50mmol, 78%)甲醇(37ml)溶液中加入 P-CO₃ (2.85g, 25 2.63mmol/g)。摇动 2 小时, 溶液过滤和浓缩得到题述化合物的白色固体(0.59g, 1.42mmol, 95%): MS: 417.86(M+H)⁺。

c.)苯并咪喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-羟基氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

向实施例 175b 化合物(0.14g, 0.335mmol)的 CH₂Cl₂(20mL)溶液中, 加入 30 苯并咪喃-2-羧酸(0.81, 0.50mmol), 1-羟基苯并三唑(0.77g, 0.569mmol), 和 P-EDC(0.67g, 1mmol/g)(在 CH₂Cl₂ 中)(10mL)。摇动后室温下过夜, 溶液

用 tisamine (0.446g, 3.75mmol/g)处理。另摇动 2 小时, 溶液过滤和浓缩得到题述化合物白色固体(122.2mg, 65%)。MS(ESI): 562.2(M+H)⁺。

d.) 苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

- 5 向实施例 175c 化合物(122.2mg, 0.217mmol)的二氯甲烷(4mL) 搅拌溶液加入 Dess-Martin 试剂(184.8mg, 0.436mmol)。室温下搅拌 2 小时, 溶液中同时加入硫代硫酸钠(2mL10%in 水)和饱和的碳酸氢钠水溶液(2mL)。水相用二氯甲烷(2x)萃取。合并有机相, 用饱和的盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩。残余物经 HPLC 纯化得到第一洗脱非对映体白色固体(62.7mg, 10 51.6%): MS(ESI)560.2(M+H)⁺和第二洗脱物白色固体(32.7mg, 26.9%): MS(ESI)560.2(M+H)⁺。

实施例 176

- 15 制备 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 175c-d 的步骤, 除了用 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替步骤 175c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物, 经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(64.4mg, 50%): MS(ESI)590.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(32.2mg, 25.2%): MS(ESI)590.0(M+H)⁺。

20

实施例 177

制备 7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

- 25 根据实施例 175c-d 的步骤, 除了用 7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替步骤 175c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物, 经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(51.1mg, 40%): MS(ESI)590.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(41mg, 32%): MS(ESI)590.2(M+H)⁺。

实施例 178

- 30 制备 5,6-二甲氧基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 175c-d 的步骤，除了用 5,6 二甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替步骤 175c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物，经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体： $MS(EI)622.2(M+H)^+$ 和第二洗脱非对映体： $MS(EI)622.2(M+H)^+$ 。

5

实施例 179

制备 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺

10 根据实施例 175c-d 的步骤，除了用 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸代替步骤 175c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物，经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(78.6mg, 63%)： $MS(EI)574.2(M+H)^+$ 和第二洗脱非对映体白色固体(27.6mg, 22%)： $MS(EI)574.2(M+H)^+$ 。

实施例 180

15 制备苯并[b]噻吩-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺

20 根据实施例 175c-d 的步骤，除了用苯并[b]噻吩 2-羧酸代替步骤 175c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物，经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(41mg, 33%)： $MS(EI)576.2(M+H)^+$ 和第二洗脱非对映体白色固体(32.6mg, 26%)： $MS(EI)576.2(M+H)^+$ 。

实施例 181

制备 1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(4-氯苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺

25 根据实施例 175c-d 的步骤，除了用 1-甲基吡啶-2 羧酸代替步骤 175c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物，经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(28.5mg, 23%)： $MS(EI)573.2(M+H)^+$ 和第二洗脱非对映体白色固体(38.5mg, 31%)： $MS(EI)573.2(M+H)^+$ 。

30 实施例 182

制备喹喔啉-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(4-氯-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺

根据实施例 175c-d 的步骤，除了用喹喔啉-2-羧酸代替步骤 175c 的苯并咪喃-2-羧酸得到题述化合物，经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色
5 固体(63mg, 51%)：MS(ESI)572.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(44.5mg, 36%)：MS(ESI)572.2(M+H)⁺。

实施例 183

制备苯并咪喃-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺
10

a.) $\{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -氨基甲酸叔丁酯

向实施例 2g 化合物(1.60g, 4.66mmol)的 DCE(50ml)溶液中，加入 P-NMM(2.56g, 3.64mmol/g)和 3-甲氧基-苯磺酰基氯(1.15g, 5.59mmol)。摇动
15 后室温下过夜，溶液过滤。滤液浓缩得到题述化合物的白色固体(1.70g, 71.1%)：MS535.8(M+Na)。

b.) $(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[1-(3-甲氧基-苯磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基]-酰胺$

向实施例 183a 化合物(1.70g, 3.31mmol)的甲醇(22ml)搅拌溶液，加入
20 HCl(4M, 在二噁烷中)(22ml)。室温下搅拌 3 小时，溶液浓缩得到白色固体，向白色固体(1.19g, 2.64mmol, 80%)甲醇(50ml)溶液中加入 P-CO₃, (5.02g, 2.63mmol/g)。摇动 2 小时，溶液过滤和浓缩得到题述化合物的白色固体(1.03g, 2.49mmol, 96%)：MS413.90(M+H)⁺。

c.)苯并咪喃-2-羧酸- $\{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺
25

向实施例 183b 化合物(0.11g, 0.26mmol)的 CH₂Cl₂(10mL)溶液中，加入苯并咪喃-2-羧酸(64.69mg, 0.399mmol)，1-羟基苯并三唑(61.1g, 0.452mmol)，和 P-EDC(0.532g, 1mmol/g)的 CH₂Cl₂(10mL)溶液。摇动后室
30 温下过夜，溶液用 tisamine (0.355g, 3.75mmol/g)处理。另摇动 2 小时，溶液过滤和浓缩得到题述化合物白色固体(103.5mg, 70%)：MS(ESI)558.2(M+H)⁺。

根据实施例 183c-d 的步骤,除了用 5,6 二甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替在步骤 183c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物,经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体: MS(ESI)618.4(M+H)⁺和第二洗脱非对映体。

5 实施例 187

制备 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 183c-d 的步骤,除了用 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸代替在步骤 183c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物,经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(76mg, 72%): MS(ESI)570.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(23.2mg, 22%): MS(ESI)570.2(M+H)⁺。

15 实施例 188

制备苯并[b]噻吩-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-甲氧基苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 183c-d 的步骤,除了用苯并[b]噻吩 2-羧酸代替在步骤 183c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物,经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(37mg, 35%): MS(ESI)572.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(31mg, 29%): MS(ESI)572.2(M+H)⁺。

20

实施例 189

制备 1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 183c-d 的步骤,除了用 1-甲基吡啶-2-羧酸代替在步骤 183c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物,经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(34mg, 32%): MS(ESI)569.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(38mg, 38%): MS(ESI)569.4(M+H)⁺。

30 实施例 190

制备喹喔啉-{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

d.) 苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

向实施例 183c 化合物(103mg, 0.19mmol)的二氯甲烷(4mL)搅拌溶液加入 Dess-Martin 试剂(157mg, 0.37mmol)。室温下搅拌 2 小时, 同时加入硫代硫酸钠(2mL 10% in 水)和饱和的碳酸氢钠(2mL)水溶液。水溶液用二氯甲烷(2x)萃取。合并有机相, 用饱和的盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩。残余物经 HPLC 纯化得到第一洗脱非对映体白色固体(76.2mg, 73.6%): MS(ESI: 556.2(M+H)⁺)和第二洗脱非对映体白色固体(24.1mg, 23.3%): MS(ESI)556.2(M+H)⁻。

10

实施例 184

制备 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 183c-d 的步骤, 除了用 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替步骤 15 183c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物, 经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(33mg, 31%): MS(ESI)586.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(35.2mg, 32%): MS(ESI)586.2(M+H)⁺。

实施例 185

20 制备 7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 183c-d 的步骤, 除了用 7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替步骤 183c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物, 经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(41mg, 38%): MS(ESI)586.4(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(39.5mg, 36%): MS(ESI)586.2(M+H)⁺。

25

实施例 186

制备 4,5-二甲氧基苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(3-甲氧基-苯磺酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 183c-d 的步骤,除了用喹啉-2-羧酸代替在步骤 183c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物,经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(71mg, 67%): MS(ESI)568.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(27mg, 24%): MS(ESI)568.2(M+H)⁺。

5

实施例 191

制备苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻吩-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 168 的步骤,除了用苯并呋喃-2-羧酸代替 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物,用 HPLC 纯化得到第一洗脱非对映体白色固体(76mg, 73%): MS(ESI)532.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(25mg, 23%)MS(ESI): 532.2(M+H)⁺。

实施例 192

15 制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[(2,2', 4-trideuterio)-3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

向实施例 28c 的苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺(0.03g)D₂:CD₃OD(0.4:4mL)溶液中,加入三乙基氨(0.04mL)。反应加热到回流 2 小时,随后浓缩和真空干燥。残余物再溶于相同的混合物,加热回流过夜。反应浓缩和残余物经柱色谱纯化(5% 20 甲醇:二氯甲烷)得到题述化合物(0.02g): ¹HNMR: δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.7(m, 1H), 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 7.4-8.0(m, 8H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 529(M⁺, 45%)。

非对映体混合物经 HPLC 分离得到较快洗脱的非对映体: MS(EI): 25 530(M+H⁺, 100%)和较慢洗脱的非对映体: MS(EI): 530(M+H⁺, 100%)。

实施例 193

制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-2-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

30 a.)4-叔丁氧基羰基氨基-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

实施例 2e 化合物(1.04g, 3.92mmol)的 THF 搅拌溶液中, 加入二-叔丁基碳酸氢酯(0.864g)。室温下搅拌 30 分钟, 反应混合物用二乙基醚稀释和用饱和的 NaHCO_3 萃取。用无水 Na_2SO_4 有机层干燥, 过滤, 浓缩和经硅胶柱纯化得到黄色油状题述化合物(0.963g, 2.64mmol, 67%)。MS(ESI): 5 365.03(M+H)⁺。

b.)(3-羟基-氮杂环庚-4-基)-氨基甲酸叔丁酯

实施例 193a 化合物(0.963g, 2.64mmol)的乙酸乙酯(16ml)向溶液中, 加入 10%炭载钨(500mg)。室温下搅拌溶液 48 小时, 混合物经硅藻土过滤, 滤液浓缩得到题述化合物 (0.529g, 2.29mmol, 87%) : MS(ESI) : 10 231.92(M+H)⁺。

c.)[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-氨基甲酸叔丁酯

向实施例 193b 化合物(0.53, 2.29mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中, 加入三乙基氨(232mg)和吡啶-2-磺酰氯(410mg, 2.32mmol)。室温下搅拌 30 分钟, 混合物用饱和的 NaHCO_3 洗涤, 有机层干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱 15 纯化得到题述化合物固体(0.58g, 1.57mmol, 68%) : MS(ESI) : 372.95(M+H)。

d.)4-氨基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-3-醇

向实施例 193c 化合物(0.583g, 1.57mmol)的乙酸乙酯(0.5ml) 搅拌溶液, 加入 HCl(4M HCl 的二噁烷, 3.9ml)。室温下搅拌反应混合物 30 分钟, 混合物浓缩得到白色固体。固体用 NaOH 洗涤和然后用乙酸乙酯萃取。有 20 机层干燥, 过滤, 和浓缩得到黄色固体 (0.35g, 1.28mmol, 81%) : MS(ESI)272.93(M+H)⁺。

e.){(S)-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-2-甲基-丁基}氨基甲酸叔丁酯

向实施例 193d 化合物(19mg, 0.070mmol)的 CH_2Cl_2 溶液中, 加入 N-Boc- 25 异亮氨酸(24.5mg, 0.10mmol), 1-羟基苯并三唑(16.1mg, 0.12mmol), 和 P-EDC(140mg, 0.14mmol)的 CH_2Cl_2 溶液。摇动后室温下过夜, 混合物用 PS-Trisamine 处理。另摇动 2 小时, 混合物过滤和浓缩得到题述化合物固体。MS(ESI)484.97(M+H)⁺。

f.)(S)-2-氨基-3-甲基-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

实施例 193e 化合物(34mg, 0.07mmol)的 CH_2Cl_2 (0.50ml)搅拌溶液, 加 30 入 HCl(4M, 于二噁烷中)(0.165ml)。室温下搅拌 30 分钟, 混合物浓缩, 得

到白色固体。白色固体用甲苯共沸然后用 MP-碳酸酯(0.35mmol)的甲醇溶液处理。摇动 4 小时, 混合物过滤和浓缩得到题述化合物固体: MS(ESI)384.9(M+H)⁺。

5 g.) 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-2-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

向实施例 193f 化合物(27mg, 0.070mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液中, 加入 2-苯并呋喃羧酸(17.0mg, 0.106mmol), 1-羟基苯并三唑(16.1mg, 0.12mmol), 和 P-EDC(140mg, 0.14mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液。摇动后室温下过夜, 混合物用 PS-Trisamine 处理。另摇动 2 小时, 混合物过滤和浓缩得到题述化合物
10 固体: MS(ESI)528.9(M+H)⁺。

h.) 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-2-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

向实施例 193g 化合物(37mg, 0.07mmol)的 CH₂Cl₂(0.5ml)搅拌溶液, 加入 Dess-Martin 试剂(45mg, 0.105mmol)。搅拌 30 分钟, 反应中同时加入
15 硫代硫酸钠(10%的水溶液, 0.50ml)和饱和的碳酸氢钠水溶液(0.50ml) 溶液。混合物然后用二氯甲烷(2 次)萃取。有机层干燥, 过滤, 和浓缩。残余物经 HPLC 纯化得到两种非对映体题述化合物固体 (第一洗脱: 7mg, 第二洗脱: 5.5mg): MS(ESI)526.91(M+H)⁺。

20 实施例 194

制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丙基}-酰胺

根据实施例 193e-h 的步骤, 除了用 N-Boc- α -氨基丁酸代替步骤 193e, 题述化合物纯化得到两种非对映体固体 (第一洗脱: 5mg, 第二洗脱:
25 5mg)MS(ESI)543.8(M+H)⁺。

实施例 195

制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-2-环己基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

根据实施例 193e-h 的步骤,除了用 N-Boc 环己基丙氨酸代替步骤 193e, 题述化合物纯化得到两种非对映体固体 (第一洗脱: 4.5mg 第二洗脱: 4.5mg): MS(ESI): 566.87(M+H)⁺。

5 实施例 196

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

根据实施例 193e-h 的步骤,除了用 N-Boc-丙氨酸代替步骤 193e, 题述化合物纯化得到两种非对映体固体 (第一洗脱: 5.5mg, 第二洗脱: 5mg)。

10

实施例 197

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲烷亚磺酰-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丙基}-酰胺

15 根据实施例 193e-h 的步骤,除了用 N-Boc-L-methionine 代替步骤 1(f), 题述化合物纯化得到两种非对映体固体 (第一洗脱: 3mg, 第二洗脱: 3mg)。 MS(ESI): 560.7(M+H)⁺。

实施例 198

20 制备苯并咪唑-2-羧酸{[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-甲基}-酰胺

根据实施例 193e-h 的步骤,除了用 N-Boc-甘氨酸代替步骤 193e, 题述化合物纯化得到两种非对映体固体 (第一洗脱: 3mg, 第二洗脱: 3mg)。 MS(ESI): 470.81(M+H)⁺。

25 实施例 199

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-戊基}-酰胺

30 根据实施例 193e-h 的步骤,除了用 N-Boc-norleucine 代替步骤 193e, 题述化合物纯化得到两种非对映体固体 (第一洗脱: 4mg, 第二洗脱: 5mg)。 MS(ESI): 526.85(M+H)⁺。

实施例 200

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 193e-h 的步骤,除了用 N-Boc-norvaline 代替 193e 步骤,
5 题述化合物纯化得到两种非对映体固体(第一洗脱: 7.5mg, 第二洗脱:
3.5mg)。MS(ESI): 512.8(M+H)⁺。

实施例 201

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-2-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-
10 基氨基甲酰基]-丙基}-酰胺

根据实施例 193e-h 的步骤,除了用 N-Boc-valine 代替步骤 193e, 题述
化合物纯化得到两种非对映体固体(第一洗脱: 6mg, 第二洗脱: 4.5mg)。
MS(ESI): 512.8(M+H)⁺。

15 实施例 202

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-2-羟基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-
基氨基甲酰基]-丙基}-酰胺

根据实施例 193e-h 的步骤,除了用 N-Boc-L-threonine 代替步骤 193e,
题述化合物纯化得到两种非对映体固体(第一洗脱: 3mg, 第二洗脱: 3mg)。

20

实施例 203

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基
甲酰基]-2-苯基-乙基}-酰胺

根据实施例 193e-h 的步骤,除了用 N-Boc 苯基丙氨酸代替步骤 193e,
25 题述化合物纯化得到两种非对映体固体(第一洗脱: 5mg, 第二洗脱: 5mg)。
MS(ESI): 560.8(M+H)⁺。

实施例 204

制备 1(苯并咪唑-2-羧基)-吡咯烷-2-羧酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环
30 庚-4-基]-酰胺

根据实施例 193e-h 的步骤，除了用 N-Boc-L-proline 代替步骤 193e，
题述化合物纯化得到两种非对映体固体（第一洗脱：4mg，第二洗脱：5mg）。
MS(ESI)：(M+H)⁺。

5 实施例 205

制备 3,4-二甲氧基-N-{(S)-1-[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-
基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰胺

根据实施例 115 的步骤，除了用 3,4 二甲氧基苯甲酰基氯代替苄氧基
乙酰基氯，制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体：
10 MS576.4(M+H⁺)。¹HNMR(500MHz, CDCl₃)：δ 7.68(d, 2H), 7.00(d, 1H), 6.89(s,
2H), 3.84(s, 3H), 3.77(s, 6H), 2.38(t, 1H), 0.94(d, 6H)：MS576.4(M+H⁺)。

实施例 206

制备苯并[b]噻吩-2-羧酸-{(S)-1-[1-(4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-
15 4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 115 的步骤，除了用 2-噻吩-羧基氯代替苄氧基乙酰基氯，
制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体：
MS572.2(M+H⁺)。¹HNMR (500MHz, CDCl₃)：δ 7.80-7.68(m, 5H), 7.38-7.34(m,
2H), 7.01-6.93(m, 4H), 3.83(s, 3H), 2.38(t, 1H), 0.97(d, 6H)。第二洗脱非对映
20 体：MS572.2(M+H⁺)。

实施例 207

制备苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸{(S)-1-[1-4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮
杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3 甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 115 的步骤，除了用 4-氟苯磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰
基氯和用 3,4-亚甲基二氧苯甲酰基氯代替苄氧基乙酰基氯，制备题述化合物。
残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体；MS548.2(M+H⁺)；¹HNMR(400Hz,
CDCl₃)：δ 7.85-7.78(m, 2H), 7.38-7.20(m, 4H), 7.05(d, 1H), 2.52-2.40(m, 1H),
1.0(d, 6H)。第二洗脱非对映体：MS548.2(M+H⁺)。

30

实施例 208

制备(S)-2-(2-苄氧基-乙酰基氨基)-4-甲基-戊酸[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 115 的步骤,除了用 4-氟苯磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰氯,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体:

- 5 MS548.2(M+H⁺)。¹HNMR (400Hz, CDCl₃-CD₃OD) δ 7.88-7.80(m, 2H), 7.45-7.30(m, 5H), 7.30-7.20(m, 2H), 4.00(s, 2H), 2.60-2.48(m, 1H), 0.96(t, 6H): MS548.2(M+H⁺)。

实施例 209

- 10 制备苯并[b]噻吩-2-羧酸-{(S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 115 的步骤,除了用 4-氟苯磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰氯和苯并[b]噻吩羧基氯代替苄氧基乙酰基氯,制备题述化合物。残余物经

- 15 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体: MS560.2(M+H⁺)。¹HNMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.80-7.72(m, 5H), 7.37-7.34(m, 2H), 7.33-7.15(m, 4H), 2.43(t, 1H), 0.96(d, 6H)。第二洗脱非对映体: MS560.2(M+H⁺)。

实施例 210

- 20 制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-苯甲酰基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

a.)苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-苯甲酰基-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

- 25 向实施例 78c 苯并呋喃-2-羧酸[(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺(0.2g)的二氯甲烷溶液中,加入苯甲酸(0.12g), HOBt(0.07g)和 EDC(0.99g)。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(5%甲醇:二氯甲烷)得到题述化合物(0.2g): ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.7(m, 1H), 3.8(m, 1H), 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.1(m, 1H), 7.0-7.7(m, 10H), 8.7(m, 1H); MS(EI): 492(M+H⁺, 100%)。

- 30 b.)苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-苯甲酰基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 210a 苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-苯甲酰基-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺制备题述化合物：¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.7(m, 1H), 3.7(m, 1H), 4.0(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.1(m, 1H), 7.4-8.0(m, 8H); MS(EI): 490(M+H⁺, 100%)。

实施例 211

制备(S)-4-甲基-2-(喹啉-8-磺酰氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

10 a.)(S)-4-甲基-2-(喹啉-8-磺酰氨基)-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 89a 的步骤，除了用 8-喹啉磺酰氯代替 2-吡啶磺酰氯制备题述化合物：MS(EI)576(M+H⁺)。

15 b.)(S)-4-甲基-2-(喹啉-8-磺酰氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 211a (S)-4-甲基-2-(喹啉-8-磺酰氨基)-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺制备题述化合物：¹HNMR (CDCl₃): δ 0.5-0.8(m, 6H), 1.4-1.8(m, 7H), 2.5(m, 1H), 3.5-3.9(m, 3H), 4.4(m, 1H), 4.6(m, 1H), 5.5(m, 1H), 6.7-7.0(m, 2H), 7.5(m, 3H), 8.0(m, 2H), 20 8.3(m, 2H), 8.6(m, 1H), 9.0(m, 1H); MS(EI): 674(M+H⁺, 100%)。

实施例 212

制备(S)-4-甲基-2-(亚萘基-2-磺酰氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

25 a.)(S)-4-甲基-2-(亚萘基-2-磺酰氨基)-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 89a 的步骤，除了用 2-亚萘基磺酰氯代替 2-吡啶磺酰氯制备题述化合物：MS(EI)575(M+H⁺)。

30 b.)(S)-4-甲基-2-(亚萘基-2-磺酰氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 212a (S)-4-甲基-2(亚萘基-2-磺酰氨基)-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺制备题述化合物：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.50.8(m, 6H), 1.4-1.8(m, 7H), 2.5(m, 1H), 3.5-3.9(m, 3H), 4.5(m, 1H), 4.6(m, 1H), 5.5(m, 1H), 6.7(m, 1H), 7.5-8.0(m, 9H), 8.5-8.6(m, 2H);

5 MS(EI):673(M+H⁺, 100%)。

实施例 213

制备苯并呋喃-2-羧酸-{(S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

10 根据实施例 115 的步骤，除了用 4-氟苯磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰基氯和 2-苯并呋喃羧基氯代替苄氧基乙酰基氯，制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体：MS544.2 (M+H⁺)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.79-7.77(m, 2H), 7.61(d, 1H), 7.46-7.38(m, 3H), 7.25-7.06(m, 5H), 2.43(t, 1H), 0.95(d, 6H)。第二洗脱非对映体：MS544.4(M+H⁺)。

15

实施例 214

制备 N-{(S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-3,4-二甲氧基-苯甲酰胺

20 根据实施例 115 的步骤，除了用 4-氟苯磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰基氯和 3,4 二甲氧基苯甲酰基氯代替苄氧基乙酰基氯，制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体：MS564.2(M+H⁺)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.80-7.76(m, 2H), 7.19(t, 2H), 7.05(d, 1H), 6.88(s, 2H), 6.78(d, 1H), 6.53(s, 1H), 3.77(s, 6H), 2.43(t, 1H), 0.94(d, 6H)。第二洗脱非对映体：MS546.2(M+H⁺)。

25

实施例 215

制备环己烷羧酸{(S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

30 根据实施例 115 的步骤，除了用 4-氟苯磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰基氯和环己基羧基氯代替苄氧基乙酰基氯，制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体：MS510.4 (M+H⁺)。 $^1\text{H NMR}$ (400Hz, CDCl_3): δ

7.83-7.80(m, 2H), 7.27-7.20(m, 2H), 6.92(d, 1H), 6.95(d, 1H), 2.50(t, 1H), 1.90-1.20(m, 15H), 0.94(t, 6H)。第二洗脱非对映体：MS510.2(M+H⁺)。

实施例 216

5 制备(S)-2-(2-苄氧基-乙酰基氨基)-4-甲基-戊酸[1-(甲烷磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 115 的步骤，除了用甲烷磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰氯，制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体：MS468.2(M+H⁺)。¹HNMR (500MHz, CDCl₃)：δ 7.37-7.24(m, 4H), 6.93-6.91(m, 2H), 5.02-5.00(m, 1H), 2.88(s, 3H), 2.70(t, 1H), 0.92(t, 6H)。第二洗脱非对映体：MS468.2(M+H⁺)。

实施例 217

15 制备苯并[b]噻吩-2-羧酸-{(S)-1-(1-甲烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 115 的步骤，除了用甲烷磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰氯和苯并[b]噻吩羧基氯化物代替苄氧基乙酰基氯，制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体：MS480.2(M+H⁺)。¹HNMR (500MHz, CDCl₃)：δ 7.83-7.78(m, 3H), 7.42-7.37(m, 2H), 6.94(d, 1H), 6.75(d, 1H), 2.89(s, 3H), 2.68(t, 1H), 0.97(d, 6H)。第二洗脱非对映体：MS480.2(M+H⁺)。

实施例 218

制备苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸-{(S)-1-(1-甲烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基}-酰胺

25 根据实施例 115 的步骤，除了用甲烷磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰氯和胡椒基羧基氯化物代替苄氧基乙酰基氯，制备题述化合物。残余物 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体：MS468.2(M+H⁺)。¹HNMR (500MHz, CDCl₃)：δ 7.31-7.24(m, 2H), 6.91(d, 1H), 6.00(s, 2H), 2.89(s, 3H), 2.67(t, 1H), 0.95(d, 6H)。第二洗脱非对映体：MS468.2(M+H⁺)。

30

实施例 219

制备苯并呋喃-2-羧酸-[(S)-1-(1-甲烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

根据实施例 115 的步骤，除了用甲烷磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰氯和 2-苯并呋喃羧基氯化物代替苄氧基乙酰基氯，制备题述化合物。残余物
5 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体：MS464.2(M+H⁺)。¹HNMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.64(d, 1H), 7.51-7.37(m, 3H), 7.29-7.28(m, 1H), 2.89(s, 3H), 2.67(t, 1H), 0.97(d, 6H)。第二洗脱非对映体：MS464.2(M+H⁺)。

实施例 220

10 制备 N-[(S)-1-(1-甲烷磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-3,4-二甲氧基-苯甲酰胺

根据实施例 115 的步骤，除了用甲烷磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰氯和 3,4-二甲氧基苯甲酰基氯代替苄氧基乙酰基氯，制备题述化合物。残余物
15 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体：MS484.2(M+H⁺)。¹HNMR (500MHz, CDCl₃): δ 6.94-6.88(m, 3H), 6.58-6.55(m, 2H), 3.80(s, 6H), 2.89(s, 3H), 0.95(d, 6H)。第二洗脱非对映体：MS484.2(M+H⁺)。

实施例 221

20 制备(S)-2-(2-苄基氧-乙酰基氨基)-4-甲基-戊酸[1-(2-氟基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 115 的步骤，除了用 2-氟基苯基磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰氯，制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体：
25 MS555.2(M+H⁺)。¹HNMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.10(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.76-7.70(m, 2H), 7.35-7.31(m, 5H), 6.93(d, 2H), 4.61-4.47(m, 4H), 2.77(t, 1H), 0.92(t, 6H)。第二洗脱非对映体：MS555.2(M+H⁺)。

实施例 222

30 制备 N-[(S)-1-[1-(2-氟基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-4-甲烷磺酰-1-苯甲酰胺

根据实施例 115 的步骤，除了用 2-氟基苯基磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰氯和 4-甲烷磺酰苯甲酰基氯代替苄氧基乙酰基氯，制备题述化合物。

残余物经HPLC纯化。第一洗脱非对映体:MS589.2(M+H⁺)。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.10(d, 1H), 7.96(s, 4H), 7.88(d, 1H), 7.78-7.71(m, 2H), 3.05(s, 3H), 2.79(t, 1H), 0.97(t, 6H)。第二洗脱非对映体: MS589.2(M+H⁺)。

5 实施例 223

制备苯并[b]噻吩-2-羧酸-{(S)-1-[1-(2-氟基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 115 的步骤,除了用 2-氟基苯基磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰氯和苯并[b]噻吩-2-羧基氯代替苄氧基乙酰基氯,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体:MS567.2(M+H⁺)。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.10(d, 1H), 7.86-7.70(m, 6H), 7.37-7.30(m, 2H), 2.76(t, 1H), 0.98(d, 6H)。第二洗脱非对映体: MS567.2(M+H⁺)。

15 实施例 224

制备苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸-{(S)-1-[1-(2-氟基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 115 的步骤,除了用 2-氟基苯基磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰氯和胡椒基酰氯代替苄氧基乙酰基氯,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体:MS555.2(M+H⁺)。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.11(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.76-7.71(m, 2H), 7.31-7.24(m, 2H), 6.00(s, 2H), 2.77(t, 1H), 0.97(d, 6H)。第二洗脱非对映体:MS555.4(M+H⁺)。

25 实施例 225

制备(S)-4-甲基-2-[4-氧代-4-((4-苯氧基-苯基)-丁酰氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用 2-吡啶基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 4-苯氧基苯基-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体;MS(M+H⁺)635.4; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.69(d, 1H), 7.99-7.94(m, 4H), 7.53-7.39(m, 3H), 7.23-6.95(m, 7H), 6.20(d, 1H), 5.07(m, 1H), 4.77-4.72(d, 1H), 4.46(m, 1H), 4.13-4.09(m, 1H), 3.85-3.80(d, 1H),

3.33(m, 2H), 2.702.64(m, 3H), 2.20-1.40(m, 6H); 和第二洗脱非对映体: ,0.96-0.92(m, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)635.4。

实施例 226

5 制备 N-{(S)-1-[(1-(2-氰基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-3,4-二甲氧基-苯甲酰胺

根据实施例 115 的步骤, 除了用 2-氰基苯基磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰基氯和 3,4-二甲氧基苯甲酰基氯代替苄氧基乙酰基氯, 制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体: MS571.4(M+H⁺)。¹HNMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.10(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.76-7.70(m, 2H), 6.98(s, 2H), 6.89(s, 2H), 10 3.79(s, 6H), 2.76(t, 1H), 0.96(d, 6H)。第二洗脱非对映体: MS571.4(M+H⁺)。

实施例 227

15 制备环己烷羧酸{(S)-1-[1-4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 115 的步骤, 除了用环己基羧基氯化物代替苄氧基乙酰基氯, 制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体: MS522.4(M+H⁺)。¹HNMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.70(d, 2H), 6.97(d, 2H), 2.40(t, 1H), 1.90-1.20(m, 16H), 0.92(d, 6H)。第二洗脱非对映体: MS522.4(M+H⁺)。

20

实施例 228

制备 4-甲磺酰-N-{(S)-1-[4-甲氧基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰胺

25 根据实施例 115 的步骤, 除了用 4-甲磺酰苯甲酰基氯代替苄氧基乙酰基氯, 制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体: MS594.2(M+H⁺)。¹HNMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.96(s, 4H), 7.69(d, 2H), 7.25(d, 1H), 6.98(d, 3H), 3.85(s, 3H), 3.04(d, 3H), 2.42(t, 1H), 0.95(d, 6H)。第二洗脱非对映体: MS594.2(M+H⁺)。

30 实施例 229

制备 4-甲磺酰-N-((S)-1-[4-氟-苯磺酰]-3-氧代-氮杂环庚-4-氨基甲酰基]-3-甲基-丁基-苯甲酰胺

根据实施例 115 的步骤,除了用 4-氟苯基磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰氯和用 4-甲磺酰苯甲酰基氯代替苄氧基乙酰基氯,制备题述化合物。

- 5 残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体: MS582.2(M+H⁺)。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.94(s, 4H), 7.80-7.77(m, 2H), 7.25-7.19(m, 3H), 7.00(d, 1H), 3.04(s, 3H), 0.96(d, 6H)。第二洗脱非对映体: MS582.2(M+H⁺)。

实施例 230

- 10 制备((S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基氨基甲酰基)-氨基甲酸苄基酯

- 根据实施例 75 的步骤,除了用 2-吡啶基磺酰氯代替苯磺酰氯和 N-carbo 苄氧基羰基-甘氨酸代替苯并呋喃-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺): 574.2; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃):
- 15 8.60(d, 1H), 7.97-7.90(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.42-7.25(m, 5H), 6.90(m, 1H), 6.42(m, 1H), 5.38(m, 1H), 5.18-5.10(m, 4H), 4.78-4.72(d, 1H), 4.50(m, 1H), 4.12-4.05(m, 1H), 3.953.85(m, 2H), 2.72(m, 1H), 2.25-2.10(m, 2H), 1.90-1.40(m, 5H), 0.92(m, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)574.2。

- 20 实施例 231

制备(S)-2-[5-(4-甲氧基-苯基)-戊酰基氨基]-4-甲基-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

- 根据实施例 75 的步骤,除了用 2-吡啶基磺酰氯代替苯磺酰氯和 5-(4-甲氧基苯基)-戊酸代替苯并呋喃-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC
- 25 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺): 573.4; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.59(d, 1H), 7.97-7.94(m, 2H), 7.53(m, 1H), 7.09-7.07(d, 2H), 6.89-6.81(m, 3H), 5.90(m, 1H), 5.12(m, 1H), 4.79-4.74(d, 1H), 4.48(m, 1H), 4.12(m, 1H), 3.86-3.81(d, 1H), 3.79(s, 3H), 2.69(m, 1H), 2.59-2.57(m, 2H), 2.23-2.10(m, 3H), 1.75-1.45(m, 10H), 0.96-0.95(m, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)573.4。

- 30

实施例 232

制备(S)-2-[2-(3-苄氧基-4-甲氧基-苯基)-乙酰基氨基]-4-甲基戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用 2-吡啶基磺酰氯代替苯磺酰氯和(3-苄氧基-4-甲氧基-苯基)-乙酸代替苯并呋喃-2-羧酸,制备题述化合物。残余物
5 经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺): 637.4; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 8.69(d, 1H), 7.98-7.91(m, 2H), 7.53-7.30(m, 6H); 和第二洗脱非对映体: ,6.89-6.82(m, 4H), 5.82(m, 1H), 5.14-5.07(m, 3H), 4.78-4.73(d, 1H), 4.43(m, 1H), 4.09(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.82(d, 1H), 3.49(s, 2H), 2.69(m, 1H), 2.14(m, 2H), 1.82-1.40(m, 5H), 0.89(d, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)637.4。

10

实施例 233

制备 5,6-二氟-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[(1-(吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)5,6-二氟-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂
15 环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤,除了用 5,6-二氟苯并呋喃-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物: MS(M+H⁺): 564

b.)5,6-二氟-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

20 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 233a 化合物得到题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺): 562; 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)562。

实施例 234

25 制备(S)-4-甲基-2-(5-氧代-己酰氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 115 的步骤,除了用 2-吡啶磺酰基氯代替 4-甲氧基苯磺酰氯和用 5-氧代-己酰氯代替苄氧基乙酰基氯,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体: MS495.4(M+H⁺); 第二洗脱非对映体:
30 MS495.4(M+H⁺)。

实施例 235

制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)6-甲基-吡啶-2-磺酰基氯

5 以实施例 85a 所述的类似方式制备题述化合物代替制备 2-吡啶磺酰氯-N-氧化物。

b.){(S)-1-[3-羟基-1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-氨基甲酸叔丁基酯

10 向实施例 2g[(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-氨基甲酸叔丁酯 (1.0g) 的二氯甲烷(20mL) 溶液中加入饱和的碳酸氢钠(50mL)。此溶液中加入 6-甲基-吡啶-2 磺酰基氯(6.44mL, 0.13g/mL 溶液, 于 9M HCl 中)。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(5%甲醇: 二氯甲烷)得到题述化合物(1.2g)。

15 c.)(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

向实施例 235a 的(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺 (1.2g)的甲醇(20mL) 溶液中加入 4M HCl 的二噁烷(20mL)。反应搅拌直到完全, 随后浓缩得到题述化合物(1g)。

20 d.)苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤, 除了用实施例 235c 的(S)-2-氨基-4 甲基-戊酸[3-羟基-1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺制备题述化合物: MS(EI)542(M⁺)。

25 e.)苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

30 根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 235d 苯并呋喃-2 羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.6(m, 3H), 2.7(m, 1H), 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.3(m, 1H), 7.4-8.0(m, 8H); MS(EI); 540(M⁺, 100%)。

实施例 236

制备 5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

5 a.)5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤，除了用 5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸和实施例 235c 的 (S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺代替实施例 28b 的(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺制备题述化合物：MS(EI)572(M⁺)。

10 b.)5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 236a 的 5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物：¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.6(m, 3H), 2.7(m, 1H), 3.8(s, 3H); 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.3(m, 1H), 7.4-8.0(m, 7H); MS(EI): 570(M⁺, 100%)。

15

实施例 237

20 制备 3-甲基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)3-甲基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 236a 的步骤，除了用 3-甲基苯并咪唑-2-羧酸代替 5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物：MS(EI)556(M⁺)。

25 b.)3-甲基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 237a 的 3-甲基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物：¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.6(m, 3H), 2.7(m, 1H), 3.8(s, 1H); 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.3(m, 1H), 7.4-8.0(m, 6H); MS(EI): 564(M⁺, 100%)。

30

实施例 238

制备 7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 5 a.)7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 28b 的步骤,除了用 7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)559(M+H⁺)。

- 10 b.)7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 238a 的 7-甲氧基苯并呋喃 2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: MS(EI)557(M+H⁺)。

15 实施例 239

制备 5,6-二甲氧基-苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)5,6-二甲氧基-苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 20 根据实施例 28b 的步骤,除了用 5,6-二甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(EI)604(M+)

b.)5,6-二甲氧基-苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

- 25 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 239a 的 5,6-二甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: MS(EI)602.9(M+H⁺)。

实施例 240

- 30 制备(R)-1-苄基-5-氧代-吡咯烷-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 75 的步骤，除了用 2-吡啶基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯和 (R)-1-苄基-5-氧代-吡咯烷-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸，制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体；MS(M+H⁺): 584.4; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.69(d, 1H), 7.99-7.92(m, 2H), 7.52(m, 1H), 7.32-7.22(m, SH), 5 6.92(d, 1H), 6.38(d, 1H), 5.15-5.08(m, 2H), 4.80-4.75(d, 1H), 4.47-4.44(m, 1H), 4.14-4.10(m, 1H), 3.89-3.80(m, 3H), 2.75-2.63(m, 2H), 2.46-1.44(m, 10H), 0.95(d, 6H); 和第二洗脱非对映体：MS(M+H⁺)584.4。

实施例 241

10 制备(S)-1-苄基-5-氧代-吡咯烷-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 75 的步骤，除了用 2-吡啶基磺酰氯代替苯磺酰氯和(S)-1-苄基-5-氧代-吡咯烷-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸，制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体；MS(M+H⁺): 584.4; ¹H-NMR(400MHz, 15 CDCl₃): 8.69(d, 1H), 7.98-7.92(m, 2H), 7.52(m, 1H), 7.32-7.22(m, 5H), 6.92(d, 1H), 6.38(d, 1H), 5.22-5.18(d, 1H), 5.10(m, 1H), 4.80-4.75(d, 1H), 4.51(m, 1H), 4.12-4.08(m, 1H), 3.91-3.79(m, 3H), 2.71-1.38(m, 12H), 0.97(d, 6H); 和第二洗脱非对映体：MS(M+H⁺): 584.4。

20 实施例 242

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-2-环丙基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基]-酰胺

根据实施例 193e-h 的步骤，除了用 N-Boc-环丙基丙氨酸代替步骤 193e，题述化合物纯化得到两种非对映体固体（第一洗脱：8mg，第二洗脱： 25 8mg)：MS(ESI)：525(M+H)⁺。

实施例 243

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基 sulfanyl-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丙基]-酰胺

30 根据实施例 193e-g 的步骤，除了取代在步骤 193e 的 N-Boc-L-methionine。加入三氧化硫-吡啶复合物(34mg, 0.211mmol)和三乙基氨

(0.077ml)至醇中间体的 DMSO 溶剂(0.200ml)氧化实施例 193g。室温下搅拌 2 小时，混合物用水稀释和用乙酸乙酯萃取。有机层干燥，过滤，浓缩，和 HPLC 纯化得到两种非对映体题述化合物固体 (第一洗脱：8mg，第二洗脱：5mg)。MS(ESI)：545(M+H)⁺。

5

实施例 244

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-2-亚萘-2-基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

根据实施例 193e-h 的步骤，除了用 N-(叔-丁氧基羰基)-3-(2-萘基)-L-丙氨酸，题述化合物纯化得到两种非对映体固体 (第一洗脱：5.3mg，第二洗脱：3.3mg)：MS(ESI)：610.8(M+H)⁺。

实施例 245

制备噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

15 a.)噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 236a 的步骤，除了用噻吩并[3,2b]噻吩-2-羧酸代替 5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物：MS(EI)564(M+)

20 b.)噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤，除了用实施例 245a 的噻吩并[3,2-b]噻吩 2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物：¹HNMR (CDCl₃)：δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.6(m, 3H)2.7(m, 1H), 3.8(s, 1H); 4.1(m, 1H), 4.7(m, 2H), 5.3(m, 1H), 7.4-8.0(m, 6H); MS(EI)：562(M+, 100%)。

25

实施例 246

30 制备噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 235b-c 的步骤,除了用 3-甲基吡啶-2-磺酰氯代替 6-甲基吡啶-2-磺酰氯制备题述化合物: MS(EI)399(M⁺)。

5 b.)噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

向实施例 246a 的(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[3-羟基-1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺 (0.25g)的二氯甲烷溶液中,加入噻吩并[3,2-b]噻吩 (0.10g),三乙基氨(0.12mL),HOBt(0.085g)和 EDC(0.12g)。反应搅拌直到完全。余下经柱色谱(5%甲醇:二氯甲烷)得到题述化合物(0.18g):
10 MS(EI)564(M⁺)。

c.)噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 245a 的噻吩并[3,2-b]噻吩 2-羧酸
15 {(S)-3-甲基-1-[1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物:¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.6(m, 3H)3.0(m, 1H), 3.8(s, 3H); 4.1(m, 2H), 4.7(m, 2H), 5.3(m, 1H), 7.4-8.0(m, 5H), 8.4(m, 1H); MS(EI): 562(M⁺,100%)。

20 实施例 247

制备 3-甲基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)3-甲基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

25 根据实施例 246c 的步骤,除了用 3-甲基苯并咪唑 2-羧酸代替噻吩并[3,2-b]噻吩制备题述化合物: MS(EI)556(M⁺)。

b.)3-甲基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 247a 的 3-甲基苯并咪唑-2-羧酸
30 {(S)-3-甲基-1-[1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物:¹HNMR (CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.6(d,

3H), 2.6(m, 3H), 3.0(m, 1H), 4.1(m, 2H), 4.7(m, 2H), 5.3(m, 1H), 7.4-8.0(m, 6H), 8.4(m, 1H); MS(EI): 554(M⁺, 100%)。

实施例 248

5 制备 5-甲氧基苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)5-甲氧基苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

10 根据实施例 246c 的步骤, 除了用 5 甲氧基苯并咪喃-2-羧酸代替噻吩并 [3,2-b]噻吩制备题述化合物: MS(EI)572(M⁺)。

b.)5-甲氧基苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

15 根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 247a 的 5-甲氧基苯并咪喃 2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(3-甲基-吡啶-2-磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺制备题述化合物: ¹HNMR(CDCl₃): δ 1.0(m, 6H), 1.5-2.2(m, 6H), 2.6(d, 3H), 3.0(m, 1H), 3.8(s, 3H); 4.1(m, 2H), 4.7(m, 2H), 5.3(m, 1H), 7.4-8.0(m, 6H), 8.4(m, 1H); MS(EI): 570(M⁺, 100%)。

实施例 249

20 制备 5,6-二氟-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

a.)5,6-二氟-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

25 根据实施例 85c 的步骤, 除了用 5,6-二氟苯并咪喃 2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物: MS(ESI)580.9(M+H⁺)。

b.)5,6-二氟-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 249a 化合物制备题述化合物: MS(ESI)578.87(M+H⁺)。

30

实施例 250

制备 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑-2-羧酸{(S)-2-环己基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

a.)4-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-环己基-丙酰氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

5 向实施例 2e 化合物(3.2g, 12.2mmol)的 DMF(35mL)溶液中, 加入 N-Boc-环己基丙氨酸(3.3g), HOBt(1.8g)和 EDC(2.56g)。反应搅拌直到完全。余下残余物经柱色谱(65%己烷:乙酸乙酯)得到 5.5g 题述化合物。

b.)[(S)-环己基-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

10 向实施例 250a 化合物(5.5g)的乙酸乙酯:甲醇(185mL:40mL)溶液中, 加入 10%Pd/C。混合物在一大气压氢下搅拌直到完全消耗起始物质观察到。反应过滤和浓缩得到 3.75g 题述化合物。

c.){(S)-2-环己基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯

15 向实施例 250b 化合物(1.0g, 1.91mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中, 加入水(10mL)和碳酸氢钠(1g)。混合物中滴加入 2-吡啶磺酰氯(0.55g 的 5mL 二氯甲烷)。混合物搅拌 20 分钟, 随后有机层分离和用水, 盐水洗涤, 干燥、过滤和浓缩。残余物经柱色谱(2%甲醇:二氯甲烷)得到 1.0g 题述化合物: MS(ESI)525(M+H⁺)。

20 d.)(S)-2-氨基-3-环己基-N-[3-羟基-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]丙酰胺 [propionamide]

向实施例 250c 化合物(1.0g)的甲醇(10mL)溶液中, 加入 HCl (10mL 4M HCl 的二噁烷)。反应搅拌直到完全消耗起始物质, 随后浓缩。残余物用甲苯共沸, 然后用乙醚洗涤得到 0.95g 题述化合物。

25 e.)5-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑-2-羧酸{(S)-2-环己基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

30 向实施例 250d 化合物(0.20g, 0.4mmol)的 DMF(0.5mL)溶液中, 加入二异丙基乙基氨(0.16mL), HOBt(0.06g), EDC(0.084g)和 5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-糠酸(0.11g)。反应搅拌直到完全消耗起始物质。余下经柱色谱 4%甲醇:二氯甲烷)得到 0.23g 题述化合物。

f.)5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-2-环己基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用实施例 250e 化合物制备题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到第一洗脱非对映体 (52mg): MS(ESI)661.4 和
5 第二洗脱非对映体(45.8mg): MS(ESI)661.6。

实施例 251

制备 5-(4-氯-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-2-环己基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

10 根据实施例 250e-f 步骤,除了用 5-(4-氯苯基)-2-糠酸代替实施例 252e 的 5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-糠酸制备题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到第一洗脱非对映体(57mg): MS(ESI)627.4 和第二洗脱非对映体(53mg): MS(ESI)627.4。

15 实施例 252

制备苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[6-甲基-3-氧代-1-(吡啶-磺酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 92 的步骤,除了用 2-甲基-4-pentenal 代替 2,2-二甲基-4-pentenal 制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体;
20 MS(M+H⁺): 541.2; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 8.71-8.66(m, 1H), 7.98-7.93(m, 2H), 7.91(d, 1H), 7.67-7.29(m, 5H), 7.15-6.92(m, 2H), 5.28-5.20(m, 1H), 4.82-4.47(m, 2H), 3.97-3.78(m, 1H), 3.65-2.98(m, 1H), 2.37-2.34(m, 1H), 2.20-1.55(m, 3H), 1.22-1.19(m, 3H), 1.00-0.86(m, 9H)。

25 实施例 253

制备 5-(4-氯-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-2-环己基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

根据实施例 250c-f 的步骤,除了用 2-吡啶磺酰氯 N-氧化物代替实施例 250c 的 2-吡啶磺酰氯和用 5-(4-氯苯基)-2-糠酸代替实施例 252e 的 5-[3-(三
30 氟甲基)苯基]-2-糠酸制备题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到第一洗脱非对映体: MS(ESI)643.4 和第二洗脱非对映体: MS(ESI)643.2

实施例 254

制备 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-2-环己基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

- 5 根据实施例 250c-f 步骤,除了用 2-吡啶磺酰氯 N-氧化物代替实施例 250c 的 2-吡啶磺酰氯制备题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到第一洗脱非对映体: MS(ESI)677.2 和第二洗脱非对映体: MS(ESI)677.4。

实施例 255

- 10 制备 5-氟-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶 2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

a.)5-氟-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

- 15 根据实施例 28b 的步骤,除了用 5-氟苯并咪喃-2 羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(ESI)547(M+H⁺)。

b.)5-氟-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

- 20 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 255a 的化合物制备题述化合物: MS(ESI)544.9(M+H⁺)。

实施例 256

制备 5,6-二甲氧基苯并咪喃-2-羧酸{(S)-2-环己基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

- 25 根据实施例 250c-f 步骤,除了用 2-吡啶磺酰氯 N-氧化物代替实施例 250c 的 2-吡啶磺酰氯和用 5,6 二甲氧基苯并咪喃-2-羧酸代替实施例 252e 的 5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-糠酸制备题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到第一洗脱非对映体: MS(ESI)643.4 和第二洗脱非对映体: MS(ESI)643.2。

实施例 257

- 30 制备 5,5-双-(4-甲氧基-苯基)-戊-4-烯酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用 2-吡啶基磺酰氯代替噻唑-2-磺酰氯化物和 5,5-双-(4-甲氧基-苯基)-戊-4-烯酸代替苯并呋喃-2-羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺)677.4; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 8.69(d, 1H), 7.98-7.92(m, 2H), 7.53-7.50(m, 1H), 7.27-6.77(m, 10H), 6.005.87(m, 2H), 5.08(m, 1H), 4.76-4.72(d, 1H), 4.48(m, 1H), 4.08(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.78(s, 3H), 2.70-1.35(m, 12H), 0.91(d, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺)677.4。

实施例 258

10 制备喹啉-8-羧酸{(S)-2-亚萘-2-基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

a.)4-氨基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-3-醇

向实施例 193c 化合物(1.5g)的甲醇(10mL)溶液中,加入 HCl (10mL 4M HCl 的二噁烷)。反应搅拌直到完全(经 TLC 分析),随后浓缩得到 1.2g 题述
15 化合物白色固体。

b.){(S)-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-2-亚萘-2-基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯

向实施例 258a 化合物(225mg)的二氯甲烷溶液中,加入 TEA(0.15mL), HOBt(99mg), EDC(140mg)和 N-Boc-L-2-萘基丙氨酸(230mg)。反应搅拌直到完全。余下残余物经柱色谱(3%甲醇:二氯甲烷)得到 0.35g 题述化合物:
20 MS(ESI)569(M+H⁺)。

c.)(S)-2-氨基-N-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-3-亚萘-2-基丙酰胺

向实施例 258b 化合物(0.35g)的甲醇(5mL)溶液中,加入 HCl (5mL 4M HCl 的二噁烷)。反应搅拌直到完全(经 TLC 分析),随后浓缩得到 0.31g 题述化合物白色固体。
25

d.)喹啉-8-羧酸{(S)-2-亚萘-2-基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

向实施例 258c 化合物(131mg)的二氯甲烷溶液中,加入 TEA, HOBt(39mg), EDC(55mg)和喹啉-8-羧酸(51mg)。反应搅拌直到完全。余下
30

残余物经柱色谱(5%甲醇:二氯甲烷)得到 0.35g 题述化合物:
MS(ESI)574(M+H⁺)。

e.) 喹啉-8-羧酸{(S)-2-亚萘-2-基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

5 根据实施例 1i 的步骤,除了用实施例 258d 化合物制备题述化合物。

实施例 259

制备亚萘基-1-羧酸{(S)-2-亚萘-2-基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

10 根据实施例 258d-e 步骤,除了用 1-萘甲酸代替喹啉-8-羧酸制备题述化合物。

实施例 260

15 制备喹啉-8-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-2-苯基-乙基}-酰胺

根据实施例 258a-e 步骤,除了用 N-Boc 苯基丙氨酸代替 N-Boc-L-2-萘基丙氨酸制备题述化合物。

实施例 261

20 制备二氮杂萘-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 28b 的步骤,除了用 1,6-二氮杂萘-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物。

25 实施例 262

制备亚萘基-1-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-2-苯基-乙基}-酰胺

根据实施例 260 的步骤,除了用 1-萘甲酸代替喹啉-8-羧酸制备题述化合物。

30

实施例 263

制备 3-甲基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(环己基-丙酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

a.)4-{(S)-2-[(3-甲基苯并咪唑-2-羧基)-氨基]-4-甲基-戊酰基氨基}-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

5 向实施例 72a 化合物(1.2g, 2.67mmol) 溶液中加入 EDC(0.56g), HOBT(0.36g), TEA(0.67g)和 3-甲基苯并咪唑-2-羧酸(0.47g)。反应搅拌直到完全消耗起始物质观察到。余下经柱色谱(4:1 己烷:乙酸乙酯)得到 1.05g 题述化合物: MS(ESI)536(M+H⁺)。

b.)3-甲基苯并咪唑-2-羧酸[(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

10 根据实施例 2g 的步骤, 除了用实施例 263a 化合物制备题述化合物: MS(ESI)402(M+H⁺)。

c.)3-甲基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(环己基-丙酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

15 根据实施例 263a 的步骤, 除了用实施例 263b 化合物和 3-环己基丙酸代替 3-甲基苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物: MS(ESI)540(M+H)。

d.)3-甲基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(环己基-丙酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

20 根据实施例 1i 的步骤, 除了用实施例 263c 化合物制备题述化合物: MS(ESI)538(M+H⁺)。

实施例 264

制备 3-甲基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(4-甲基戊酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-1-酰胺

25 根据实施例 263c-d 步骤, 除了用 4-甲基戊酸代替 3-环己基丙酸制备题述化合物: MS(ESI)498(M+H⁺)。

实施例 265

30 制备 3-甲基苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-羰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 263c-d 步骤,除了用吡啶甲酸氧化物代替 3-环己基丙酸(propionic acid)制备题述化合物:MS(ESI)498(M+Hi)。

实施例 266

- 5 制备(S)-乙酰基氨基-4-甲基-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)氮杂环庚-4-基-1-酰胺

根据实施例 75c-d 的步骤,除了用乙酸代替步骤 75c 苯并咪唑-2-羧酸得到题述化合物,经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体:MS(M+H⁺)425.2;
10 ¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): 8.69(d, 1H), 7.96-7.94(m, 2H), 7.53-7.52(m, 1H), 7.05(m, 1H), 5.92(m, 1H), 5.08(m, 1H), 4.69-4.53(m, 2H), 4.05-3.90(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.25-2.12(m, 2H), 1.64(s, 3H), 1.90-1.40(m, 5H), 0.95(m, 6H); 和第二洗脱非对映体:MS(M+H⁺):425.2。

实施例 267

- 15 制备喹啉-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-戊基}-酰胺

a.)4-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-己酰氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

向实施例 2e 氨基醇化合物(200mg, 0.74mmol)的 DMF(4ml) 搅拌溶液
20 加入 N-Boc-正亮氨酸(175mg, 0.76mmol), EDC-HCl(145mg, 0.76mmol), 和 1-羟基苯并三唑(21mg, 0.16mmol)。反应室温下过夜。第二天上午混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和的 NaHCO₃, H₂O, 和盐水洗涤。MgSO₄ 干燥,过滤和经柱色谱纯化得到 300mg 题述化合物:MS(ESI)478.11(M+H)⁺。

b.)[(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-戊基]-氨基甲酸叔丁酯

25 向实施例 267a 化合物(300mg, 0.63mmol)的乙酸乙酯(5ml) 溶液中加入 10%炭载钨(160mg)和来自气瓶的 H₂。室温下搅拌溶液 48 小时,混合物经硅藻土(celite)过滤。滤液浓缩得到题述化合物(粗, 161mg, 0.47mmol):MS(ESI): 344.19(M+H)⁺。

30 c.){(S)-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-戊基}氨基甲酸叔丁酯

向实施例 267b 化合物(161mg, 0.47mmol)的二氯甲烷(6ml)溶液中加入三乙基氨(0.065ml, 0.47mmol)和吡啶-2-磺酰氯(83mg, 0.47mmol)。室温下搅拌混合物 1 小时, 用饱和的 NaHCO₃ 洗涤。有机层干燥, 过滤, 浓缩和经硅胶柱纯化得到题述化合物(142mg, 0.29mmol): MS(ESI): 5 485.10(M+H)⁺。

d.) (S)-2-氨基-己酸{3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基}-酰胺

向实施例 267c 化合物(142mg, 0.29mmol)的乙酸乙酯搅拌溶液加入 HCl(4M, 在二噁烷中)(0.760ml, 3.0mmol)。室温下搅拌反应混合物 1 小时, 混合物浓缩得到白色固体。固体在 rotavap 上用甲苯共沸两次, 然后用树脂 10 粘合的碳酸酯(1.47mmol)的甲醇液处理, 放在摇动机上。4 小时后, 悬浮液过滤和浓缩得到 104mg 粗产品: MS(ESI)385.08(M+H)⁺。

e.) 喹啉-2-羧酸{(S)-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-戊基}-酰胺

向实施例 267d 化合物(104mg, 0.27mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液中, 加入喹哪 15 啶酸(47mg, 0.27mmol), 1-羟基苯并三唑(7.4, 0.55mmol), EDC-HCl (52mg, 0.27mmol)的 DMF(2ml)溶液。室温下搅拌过夜, 混合物用乙基乙酯稀释, 用饱和的 NaHCO₃, H₂O 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 和过滤得到 172mg 粗产品: MS(ESI)539.90(M+H)⁺。

f.) 喹啉-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-戊基}-酰胺 20

向实施例 267e 化合物(172mg 粗, 0.32mmol)的 1ml DMSO 的搅拌溶液中, 加入三氧化硫-吡啶复合物(260mg, 1.6mmol)和三乙基氨(0.88ml, 3.2mmol)。室温下搅拌两小时, 混合物用水稀释和用乙酸乙酯萃取。有机层干燥, 过滤, 浓缩, 和经 HPLC 纯化得到两种非对映体题述化合物固体 (第 25 一种:40mg; 第二种:43mg): MS(ESI)537.86(M+H)⁺。

实施例 268

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(环己基-丙酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

30 根据实施例 263a-d 步骤, 除了用苯并咪唑-2-羧酸代替实施例 263a 的 3-甲基苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物: MS(ESI)524(M+H)⁺。

实施例 269

制备苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(4-甲基-戊酰基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

- 5 根据实施例 263a-d 步骤,除了用苯并咪喃-2-羧酸代替实施例 263a 的 3-甲基苯并咪喃-2-羧酸和 5-甲基戊酸代替环己基丙酸制备题述化合物: MS(ESI)484(M+H⁺)。

实施例 270

- 10 制备喹啉-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-2-苄基-乙基}-酰胺

根据实施例 267a-f 的步骤,除了用 N-Boc 苄基丙氨酸代替在步骤 267a 的 N-Boc-正亮氨酸制备题述化合物。

- 15 经 HPLC 分离混合物得到两种非对映体固体(第一洗脱: 20.5mg; 第二洗脱: 27mg): MS(ESI)571.95(M+H)⁺。

实施例 271

制备苯并咪喃-2-羧酸(S)-2-苄基氧-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚烷-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

- 20 根据实施例 193e-h 的步骤,除了用在步骤 193e 的 N-Boc-O-苄基 L-丝氨酸制备题述化合物混合物形式的非对映体。向苯并咪喃-2-羧酸{(S)-2-苄基氧-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚烷-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺(90mg)的乙酸乙酯(2mL)溶液中,加入 10%Pd/C(50mg)。一旦水解至起始苄基醚约 50%,反应过滤和浓缩。经 HPLC 纯化 4 组分的混合物得到第一洗脱非对映体题述化合物(1mg)和第二洗脱非对映体题述化合物(0.3mg): MS(ESI): 590.94(M+H)⁺。

如下述实施例 272 所述,分离得到苯并咪喃-2-羧酸{(S)-2-羟基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚烷-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺另两种单独的非对映体。

30

实施例 272

制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-2-羟基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚烷-4-基氨基甲酰基]-乙基}-酰胺

题述化合物按上述实施例 271 方式获得。混合物经 HPLC 纯化得到两种非对映体固体 (第一洗脱: 1.6mg; 第二洗脱 2.1mg): MS(ESI):

5 500.9(M+H)⁺。

实施例 273

制备 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

10 根据实施例 75c-d 的步骤,除了用 5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替在步骤 75c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物,经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(144.3mg, 85.1%): MS(ESI)563.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(16.9mg, 10.0%)MS(ESI): 563.0(M+H)⁺。

15 实施例 274

制备 7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

20 根据实施例 75c-d 的步骤,除了用 7-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸代替在步骤 75c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物,经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(75mg, 47%): MS(ESI)563.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(57mg, 35%): MS(ESI)563.0(M+H)⁺。

实施例 275

25 制备 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-[3-氧代-1-(噻唑-2-磺酰胺)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 75c-d 的步骤,除了用 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸代替在步骤 75c 的苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物,经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色固体(69.5mg, 42%): MS(ESI)547.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(65mg, 40%): MS(ESI)547.2(M+H)⁺。

30

实施例 276

制备苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻唑-2-磺酰胺)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 75c-d 的步骤,除了用苯并[b]噻吩 2-羧酸代替在步骤 75c 的苯并咪唑-2-羧酸得到题述化合物,经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体
5 白色固体(79.5mg, 48%): MS(ESI)549.3(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体(50.5mg, 31%): MS(ESI)549.2(M+H)⁺。

实施例 277

制备 1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻唑-2-磺酰)-氮
10 杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 75c-d 的步骤,除了用 1-甲基吡啶-2 羧酸代替在步骤 75c 的苯并咪唑-2-羧酸得到题述化合物,经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体
白色固体(75mg, 47%): MS(ESI)563.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固
体(57mg, 35%): MS(ESI)563.0(M+H)⁺。

15

实施例 278

制备喹啉-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(噻唑-2-磺酰)-氮杂环庚-4-
基氨基甲酰基]-丁基}酰胺

根据实施例 75c-d 的步骤,除了用的喹啉-2 羧酸代替在步骤 75c 苯
20 并咪唑-2-羧酸得到题述化合物,经 HPLC 分离得到第一洗脱非对映体白色
固体(126mg, 77%): MS(ESI)545.2(M+H)⁺和第二洗脱非对映体白色固体
(25mg, 15%): MS(ESI)545.2(M+H)⁺。

实施例 279

制备喹啉-2-羧酸{[(S)-1-[1-(4-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲
25 酰基]-3-甲基-丁基]-酰胺

根据实施例 75 的步骤,除了用 4-氟苯基磺酰氯代替苯磺酰氯和用 2-
喹啉羧酸代替苯并咪唑-2 羧酸,制备题述化合物。残余物经 HPLC 纯化。
第一洗脱非对映体; MS(M+H⁺): 555.2; ¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): 8.62(d, 1H),
30 8.34-8.23(q, 2H)8.19-8.17(d, 1H), 7.90-7.88(d, 1H), 7.88-7.80(m, 3H), 7.66-
7.64(t, 1H), 7.25-7.07(m, 3H), 5.08(m, 1H), 4.72(m, 1H), 4.58-4.53(d, 1H),

4.00(m, 1H), 3.46-3.42(d, 1H), 2.47(m, 1H), 2.27-2.12(m, 2H), 1.90-1.40(m, 5H), 1.03-1.01(m, 6H); 和第二洗脱非对映体: MS(M+H⁺): 555.4。

实施例 280

5 制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-1-[-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺

a.) 烯丙基-戊-4-烯基-氨基甲酸苄基酯

10 向 NaH(1.83g, 76.33 mmol 90% NaH)的 DMF 悬浮液中, 滴加加入烯丙基-氨基甲酸苄基酯(7.3g, 38.2mmol)。混合物室温下搅拌约 10 分钟, 随后滴加加入 5-溴-1-戊烯(6.78mL, 57.24mmol)。反应加热到 40C 约 4 小时, 随后反应分配于二氯甲烷和水。有机层用水(2x's), 盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩。残余物经柱色谱(10%乙酸乙酯: 己烷)得到 10.3 克油形式的题述化合物: MS(ES)260(M+H⁺)。

b.) 2,3,4,7-四氢-吡啶因-1-羧酸苄基酯

15 向实施例 280a 化合物(50g)的二氯甲烷溶液中, 加入双(三环己基膦)苯亚甲基二氯化钨(IV) (5.0g)。反应加热到回流直到完全(经 TLC 分析测定)。反应真空浓缩。残余物经柱色谱(50%二氯甲烷:己烷)得到 35g 题述化合物: MS(ES)232(M+H⁺)。

c.) 8-氧杂-3-氮杂-双环[5.1.0]辛烷-3-羧酸苄基酯

20 向实施例 280b 化合物(35g, 1.5mol)的 CH₂Cl₂ 溶液中, 加入 M-CPBA(78g, 0.45mol)。混合物室温下搅拌过夜, 随后过滤除去固体 s。滤液用饱和的水和饱和的 NaHCO₃(数次)洗涤。有机层干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩得到 35g 题述化合物, 产物具有足够的纯度用于下一步骤: MS(ES)248(M+H⁺), 270(M+Na⁺)。

25 d.) 4-叠氮-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

30 向实施例 280c 环氧化物(2.0g, 8.1mmol)的甲醇:水(8:1 溶液)的溶液中, 加入 NH₄Cl(1.29g, 24.3mmol)和叠氮化钠(1.58g, 24.30mmol)。反应加热到 40C 直到完全消耗起始环氧化物观察到(经 TLC 分析)。大部分溶剂经真空除去和余下的溶液分配于乙酸乙酯和 pH4 缓冲液。有机层用饱和的 NaHCO₃, 水, 盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩。经柱色谱(20%乙酸

乙酯:己烷)残余物得到 1.3g 题述化合物: MS(ES)291(M+H⁺)和 0.14g 反-4-羟基-3-叠氮-六氢-1H-吡啶因。

e.)4-氨基-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

向实施例 280d 的叠氮醇(1.1g, 3.79mmol)的甲醇溶液中, 加入三乙氨
5 (1.5mL, 11.37mmol)和 1,3-丙烷二硫醇(1.1mL, 11.37mmol)。反应搅拌直到完全消耗起始物质观察到(经 TLC 分析), 随后反应真空浓缩。残余物经柱色谱(20%甲醇:二氯甲烷)得到 0.72g 题述化合物: MS(ES)265(M+H⁺)。

f.)4-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚-1-羧酸苄基酯

10 向实施例 280e 氨基醇(720mg, 2.72mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液中, 加入 EDC(521mg), HOBt(368mg)和 N-Boc-亮氨酸(630mg)。反应维持室温下直到完全消耗起始物质观察到(经 TLC 分析)。反应用乙酸乙酯稀释和用 1N HCl, 饱和的 K₂CO₃, 水, 盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩。残余物经柱色谱(3%甲醇:二氯甲烷)得到 1.0g 题述化合物: MS(ES)478(M+H⁺)。

15 g.)[(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-氨基甲酸叔丁酯

向实施例 280f 化合物(1.0g)和 10%Pd/C(催化用)的乙酸乙酯:甲醇(2:1 溶液)的溶液中接通上氢气瓶。反应搅拌直到观察到完全消耗起始物质(经 TLC 分析)。反应过滤除去催化剂和滤液浓缩得到 0.82g 题述化合物:
20 MS(ES)344(M+H⁺)。

h.)(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[1-(3-氟-苄磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基]-酰胺

向实施例 280g 化合物(0.2g)的二氯乙烷(20mL)溶液中, 加入 p-NMM (0.32g)和 3-氟苄磺酰氯(0.11g)。反应搅拌直到完全(MS 分析测定), 随后过滤, 浓缩。残余物溶于甲醇(10mL), 加入 4M HCl 的二噁烷(10mL)。反应
25 维持室温下直到完全消耗起始物质, 随后浓缩。残余物溶于甲醇, 随后加入 p-碳酸酯树脂。室温下混合物振动 4 小时, 然后过滤和浓缩得到 0.64g 题述化合物。

i.)苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苄磺酰)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

向实施例 280h 化合物(0.15g)的 CH_2Cl_2 溶液中, 加入苯并咪唑-2-羧酸(0.56mmol), HOBt(0.09mg), 和 p-EDC(0.75mg)。反应搅拌过夜, 随后加入 trisamine (0.50g)和另搅拌 1.5 小时。反应过滤和浓缩得到题述化合物。

5 j.) 苯并咪唑-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

向实施例 280i 化合物(0.3mmol)的 CH_2Cl_2 溶液中, 加入 Dess-Martin periodinane (0.25g)。反应搅拌直到完全(按 MS 分析测定)。余下 HPLC 色谱得到非对映体 1: MS(ES)543.2(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)543.2(M+H)⁺。

10 实施例 281

制备(S)-4-甲基-2-(3-哌啶-1-基-丙酰基氨基)-戊酸[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

根据实施例 280h-j 通常的步骤, 除了用 2-吡啶磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯和用 1-哌啶丙酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物:

15 MS(ES)521.9(M+H)⁺。

实施例 282

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-1-[-(4-乙基-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺

20 根据实施例 280h-j 通常的步骤, 除了用 4-乙基苯磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯制备题述化合物: 分离非对映体得到非对映体 1 MS(ES)554.4(M+H)⁺和非对映体 2 MS(ES)554.4(M+H)⁺。

实施例 283

25 制备 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-(1-氧-吡啶-2-基)-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺

a.) 4-((S)-2-氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

向实施例 280f 化合物(7.32g)的甲醇溶液中, 加入 4M HCl 的二噁烷(38mL)。反应搅拌直到完全, 随后浓缩得到 6.9g 题述化合物白色固体。

30 b.) 3-羟基-4-[(S)-4-甲基-2-({1-[5-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑-2-基]-甲酰氧基}-氨基)-戊酰基氨基]氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

向实施例 283a 化合物(1.2g)的二氯甲烷溶液中加入 TEA(0.93mL), EDC(0.56g), HOBt(0.36g)和 5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-糠酸(0.68g)。反应室温下搅拌直到完全(经 TLC 分析测定)。余下经柱色谱得到 1.35g 题述化合物: MS(ES)616(M+H)⁺。

- 5 c.)5-[3-(三氟甲基)苯基]-咪喃-2-羧酸[(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

向实施例 283b 化合物(1.3g)的乙酸乙酯:甲醇(20mLan8:1 混合物)的溶液中,加入 10%Pd/C。混合物氢气下搅拌直到观察到完全消耗起始物质(经 TLC 分析)。反应过滤和浓缩得到 0.96g 题述化合物,其可直接用于下步反应无需进一步纯化。

d.)5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-羟基-1-[1-(1-氧-吡啶-2-基)-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺

向实施例 283c 化合物(0.3g)的二氯甲烷溶液中,加入 TEA(0.22mL),EDC (0.13g), HOBt (0.8g)和吡啶甲酸 N-氧化物(0.09g)。

- 15 反应室温下搅拌直到完全(经 TLC 分析测定)。余下经柱色谱得到 0.16g 题述化合物: MS(ES)603(M+H)⁺。

e.)5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-(1-氧-吡啶-2-基)-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺

- 20 向实施例 283d 化合物(0.15g)的 DMSO(1.5mL)溶液中,加入 TEA(0.37mL)和吡啶硫三氧化物复合物(0.21g)。反应搅拌直到完全(经 LCMS 测定)。余下经柱色谱(10%甲醇:二氯甲烷)得到 0.12g 题述化合物: MS(ES)601(M+H)⁺。非对映体经 HPLC 分离得到非对映体 1 和非对映体 2。

实施例 284

- 25 制备苯并[1,3]-间二氧杂环戊烯-5-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-氧-吡啶-2-基)-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺

根据实施例 283b-e 通常的步骤,除了用胡椒基酸代替 5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-糠酸制备题述化合物: MS(ES)511(M+H)⁺。

非对映体经 HPLC 分离得到非对映体 1 和非对映体 2。

30

实施例 285

制备 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-环己基-丙酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 283b-e 通常的步骤,除了用 3-环己基丙酸代替吡啶甲酸 N-氧化物制备题述化合物: MS(ES)618(M+H)⁺。

5 非对映体经 HPLC 分离得到非对映体 1 和非对映体 2。

实施例 286

制备苯并[1,3]-间二氧杂环戊烯-5-羧酸{(S)-1-[1-(3-环己基-丙酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

10 根据实施例 283b-e 通常的步骤,除了用 3-环己基丙酸代替吡啶甲酸 N-氧化物和用胡椒基酸代替 5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-糠酸制备题述化合物: MS(ES)528(M+H)⁺。

非对映体经 HPLC 分离得到非对映体 1 和非对映体 2。

15 实施例 287

制备 5-(3-三氟甲基-苯基)-咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(4-甲基戊酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 283b-e 通常的步骤,除了用 4-甲基-戊酸代替吡啶甲酸 N-氧化物制备题述化合物: MS(ES)578(M+H)⁺。

20 非对映体经 HPLC 分离得到非对映体 1 和非对映体 2。

实施例 288

制备苯并[1,3]-间二氧杂环戊烯-5-羧酸{(S)-1-[1-(4-甲基-戊酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

25 根据实施例 283b-e 通常的步骤,除了用 4-甲基-戊酸代替吡啶甲酸 N-氧化物和用胡椒基酸代替 5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-糠酸制备题述化合物: MS(ES)488(M+H)⁺。

非对映体经 HPLC 分离得到非对映体 1 和非对映体 2。

30 实施例 289

制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺

根据实施例 280h-j 通常的步骤,除了用丙烷磺酰氯代替 3-氟磺酰氯制备题述化合物。

- 5 经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)491.2(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)491.2(M+H)⁺。

实施例 290

10 制备苯并呋喃-2-羧酸[(S)-1-[3-氧代-1-(乙烷磺酰-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-1-丁基]-酰胺

根据实施例 280h-j 通常的步骤,除了用乙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯制备题述化合物。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)477.4(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)477.4(M+H)⁺。

15

实施例 291

制备 5-氟-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

- 20 a.){(S)-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-氨基甲酸叔丁酯

制备 2-吡啶磺酰氯-N-氧化物: 向 0℃ 2-巯基吡啶-N-氧化物(2.23g, 17.55mmol)的 9M HCl(33mL) 溶液通入氯气约 90 分钟。0℃真空除去溶解的氯。

- 25 向实施例 280g 的[(S)-1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-氨基甲酸叔丁酯 (2.5g, 7.28mmol) 的 CH₂Cl₂(100mL) 和饱和的 NaHCO₃(400mL) 溶液中分批滴加加入溶液 2-吡啶磺酰氯-N-氧化物(27mL, 102mg/mL)。加入另外的饱和的 NaHCO₃ 以维持 pH 约 8-9。加完后磺酰氯反应另外搅拌 1 小时。随后除去有机层和用盐水洗涤。有机层蒸发和残余物层析(5%甲醇:二氯甲烷)得到 2.5g 题述化合物: MS(ES)500(M+H)⁺。

- 30 b.)(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基]-酰胺

向实施例 291a 的(S)-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-氨基甲酸叔丁酯 (2.0g)的甲醇(20mL)溶液中, 加入 4M HCl 的二噁烷(20mL)。反应室温下搅拌 1.5 小时, 随后浓缩得到 1.8g 题述化合物: MS(ES)400(M+H⁺)。

- 5 c.)5-氟-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

向实施例 291b 化合物(0.30g)的 CH₂Cl₂ 溶液中, 加入 5 氟-苯并呋喃-2-羧酸(0.11g), EDC(0.13g), HOBt(0.086g), 和 TEA(0.22mL)。反应搅拌直到完全(按 LCMS 测定), 随后用乙酸乙酯稀释和用水, 饱和的 K₂CO₃, 1N HCl, 10 盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩。经柱色谱(10%甲醇:二氯甲烷)残余物得到 0.27g 题述化合物: MS(ES)563(M+H)⁺。

d.)5-氟-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

向实施例 291c 化合物(0.19g)的 DMSO(1.5mL)溶液中, 加入三氧化硫吡啶复合物(0.26g)。反应搅拌直到完全(按 LCMS 测定), 随后用乙酸乙酯稀释和用饱和的 NaHCO₃, 盐水洗涤, 干燥, 过滤和浓缩。残余物经柱色谱得到 0.15g 题述化合物混合物非对映体: MS(ES)561(M+H)⁺。经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1 和非对映体 2。

20 实施例 292

制备 5-氟-3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 291c-d 的通常方法, 除了用 5-氟-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸代替 5-氟-苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体: 25 MS(ES)575(M+H)⁺。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1 和非对映体 2。

实施例 293

制备 6-氟-3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺 30

根据实施例 291c-d 的通常方法，除了用 6-氟-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸代替 5-氟-苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体：
MS(ES)575(M+H)⁺。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1 和非对映体 2。

5

实施例 294

制备 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸{(R)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 280f-i 通常的步骤，除了用 N-Boc-D-亮氨酸代替 N-Boc-L-亮氨酸，用 2-吡啶磺酰氯 N-氧化物代替 3-氟苯磺酰氯用 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸制备题述化合物：MS(ES)556(M+H)⁺。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1 和非对映体 2。

实施例 295

15 制备 3-甲基-furo[3,2-b]-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 291c-d 的通常方法，除了用 3-甲基 furo[3,2-b]-吡啶-2-羧酸代替 5-氟-苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体：
MS(ES)558(M+H)⁺。

20 经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1 和非对映体 2。

实施例 296

制备 5-甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

25 根据实施例 280h-j 的通常方法，除了用 5-甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1：MS(ES)574.5(M+H)⁺和非对映体 2574.5(M+H)⁺。

30 实施例 297

制备 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用 3-甲基苯并咪喃-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体。

5 经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)557.4(M+H)⁺和非对映体 2557.4(M+H)⁺。

实施例 298

10 制备苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用苯并[b]噻吩-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)559.4(M+H)⁺和非对映体 2559.4(M+H)⁺。

15

实施例 299

制备 3-甲基-咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

20 根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用 3-甲基咪喃-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)507.2(M+H)⁺和非对映体 2507.4(M+H)⁺。

实施例 300

25 制备喹啉-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用喹啉 2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体。

30 经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)554.2(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)545.2(M+H)⁺。

实施例 301

制备噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

5 根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)565.2(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)565.2(M+H)⁺。

实施例 302

10 制备喹喔啉-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用喹喔啉-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体。

15 经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)555.4(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)555.4(M+H)⁺。

实施例 303

制备噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

20 根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用噻吩-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)509.4(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)509.2(M+H)⁺。

25 实施例 304

制备 5-甲基-噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(3-氟-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用 5-甲基噻吩-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体。

30 经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)523.2(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)523.4(M+H)⁺。

实施例 305

制备 5-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

- 5 根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用 5-甲氧基-苯并咪喃-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸和用乙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)507.4(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)507.4(M+H)⁺。

10

实施例 306

制备 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

- 15 根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用 3-甲基苯并咪喃-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸和用乙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)491.2(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)491.2(M+H)⁺。

20

实施例 307

制备苯并[b]噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

- 25 根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用苯并[b]噻吩-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸和用乙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)493.4(M+H)和非对映体 2MS(ES)493.4(M+H)⁺。

实施例 308

- 30 制备 3-甲基-咪喃-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用 3-甲基咪喃-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸和用乙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

5 经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)441.2(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)441.2(M+H)⁺。

实施例 309

制备喹啉-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

10 根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用喹啉 2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸和用乙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)488.2(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)488.2(M+H)⁺。

15 实施例 310

制备噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

20 根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸和用乙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)499.4(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)499.4(M+H)⁺。

实施例 311

25 制备喹啉-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用喹啉-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸和用乙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

30 经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)489.2(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)489.2(M+H)⁺。

实施例 312

制备噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

5 根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用噻吩-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸和乙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)443.4(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)443.2(M+H)⁺。

实施例 313

10 制备 5-甲基-噻吩-2-羧酸[(S)-1-(1-乙烷磺酰-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用 5-甲基噻吩-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸和乙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

15 经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)457.2(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)457.4(M+H)⁺。

实施例 314

20 制备 5-甲氧基-苯并咪唑-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺

根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用 5-甲氧基-苯并咪唑-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸和用 1-丙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

25 经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)521.4(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)521.2(M+H)⁺。

实施例 315

制备 3-甲基-苯并咪唑-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺

根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用 3-甲基苯并咪喃-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸和用 1-丙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)505.4(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)505.2(M+H)⁺。

实施例 316

制备苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺

10 根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用苯并[b]噻吩-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸和 1-丙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)507.4(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)507.4(M+H)⁺。

15

实施例 317

制备 3-甲基-咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺

20 根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用 3-甲基咪喃-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸和 1-丙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)455.2(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)455.4(M+H)⁺。

25 实施例 318

制备 2,5-二甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺

30 根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用 2,5 二甲基-苯并咪喃-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸和 1-丙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)469.4(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)469.2(M+H)⁺。

实施例 319

- 5 制备喹啉-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺

根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用喹啉-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸和 1-丙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

- 10 经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)565.2(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)565.2(M+H)⁺。

实施例 320

制备噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺

- 15 根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸和 1-丙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)513.2(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)513.2(M+H)⁺。

20

实施例 321

制备喹啉-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺

- 25 根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用喹啉-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸和 1-丙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)503.4(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)503.4(M+H)⁺。

实施例 322

- 30 制备噻吩-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺

根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用噻吩 2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸和 1-丙烷磺酰氯代替 3 氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)457.4(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)457.4(M+H)⁺。

5

实施例 323

制备 5-甲基-噻吩-2-羧酸{(S)-1-[3-氧代-1-(丙烷-1-磺酰-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-1-丁基}-酰胺

10 根据实施例 280h-j 的通常方法,除了用 5-甲基噻吩-2-羧酸代替苯并呋喃-2-羧酸和 1-丙烷磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物混合物非对映体。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)471.4(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)471.4(M+H)⁺。

15

实施例 324

制备 5-甲氧基-3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

20 根据实施例 291c-d 的通常方法,除了用 5 甲氧基-3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸代替 5-氟-苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体: MS(ES)587(M+H)⁺。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)565.2(M+H)⁺和非对映体 2MS(ES)565.2(M+H)⁺。

实施例 325

25 制备 3,5-二甲基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 291c-d 的通常方法,除了用 3,5 二甲基-苯并呋喃-2-羧酸代替 5-氟-苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体: MS(ES)571(M+H)⁺。

30

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1 和非对映体 2。

实施例 326

制备 3-乙基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基-3-丁基]-酰胺

根据实施例 291c-d 的通常方法,除了用 3-乙基苯并呋喃-2-羧酸代替 5-氟-苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体: MS(ES)571(M+H)⁺。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1 和非对映体 2。

实施例 327

制备 4-甲氧基-3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基]-酰胺

根据实施例 291c-d 的通常方法,除了用 4-甲氧基-3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸代替 5-氟-苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体: MS(ES)587(M+H)⁺。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1 和非对映体 2。

15

实施例 328

制备 1-甲基-萘并[2,1-b]-呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基]-酰胺

根据实施例 291c-d 的通常方法,除了用 1-甲基萘并[2,1-b]-呋喃-2-羧酸代替 5-氟-苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体: MS(ES)607(M+H)⁺。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1 和非对映体 2。

实施例 329

制备 6-甲氧基-3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基]-酰胺

根据实施例 291c-d 的通常方法,除了用 6-甲氧基-3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸代替 5-氟-苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体: MS(ES)587(M+H)⁺。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1 和非对映体 2。

30

实施例 330

制备 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸{1,3-二甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

5 a.)4-(2-叔丁氧基羰基氨基-2,4-二甲基-戊酰基氨基)-3-羟基氮杂环庚烷-1-羧酸苄基酯

向 N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-2-甲基-(d, l)-亮氨酸(3.0g)的二氯甲烷溶液中, 加入 EDC(2.34g), HOBT(1.65g), Et₃N(1.7ml)和化合物实施例 280e(3.23g)。混合物室温下搅拌过夜, 用 0.1N HCl, 饱和的 NaHCO₃, H₂O, 盐水洗涤。有机层浓缩和残余物经闪蒸柱色谱用 CH₂Cl₂:CH₃OH (95:5)洗脱
10 得到题述化合物白色固体(4.0g, 66.6%)。MS: 492.4(M+H)⁺。

b.)[1-(3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-1,3-二甲基-丁基]-氨基甲酸叔丁酯

向实施例 330(a) 化合物(3.04g, 8.00mmol)的乙酸乙酯(50mL)溶液中, 加入 10%炭载钨(1.5g)。室温下在氢气氛下搅拌 16 小时, 混合物经硅藻土
15 过滤。滤液浓缩得到题述化合物黄色油(1.97g, 100%)。MS(ESI): 358.4(M+H)⁺。

c.){1-[3-羟基-1-(1-羟基-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-1,3-二甲基-丁基}-氨基甲酸叔丁酯

在浓 HCl(5.5ml)中溶解 2-Mercaptane N-oxide(1.25g)。冷却至 0℃, 加入
20 水(3ml)。溶液中通入 Cl₂ 气体 1.5h。水溶液用冷 CH₂Cl₂ 萃取, 然后合并的有机层用饱和的 NaHCO₃, 盐水洗涤。向实施例 330b 化合物(1.20g)和 Et₃N(1.3ml)的 DCE(10ml) 溶液中加入于 0℃新制的磺酰氯。搅拌 1 小时, 然后反应混合物用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩和经闪蒸柱色谱用 CH₂Cl₂: CH₃OH (95:5)洗脱。滤液浓缩得到题述化合物的白色固体(1.2g, 70%)。
25 MS:515.4(M+H)⁺。

d.)2-氨基-2,4-二甲基-戊酸[3-羟基-1-(羟基-吡啶-2-磺酰)氮杂环庚-4-基]-酰胺

实施例 330c 化合物(1.0g, 2.04mmol)的甲醇(10ml)搅拌溶液, 加入
HCl(4M 于二噁烷中)(10ml)。室温下搅拌 3 小时, 溶液浓缩得到白色固体。
30 向白色固体(0.81g, 1.53mmol, 75%)的甲醇(30ml)溶液中, 加入 P-CO₃ (2.9g,

2.63mmol/g)。摇动 2 小时，溶液过滤和浓缩得到题述化合物的白色固体 (0.57g, 1.45mmol, 95%)。MS: 415.4(M+H)⁺。

e.)3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{1,3-二甲基-1-[3-羟基-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

5 向实施例 330d 化合物(0.150g, 0.448mmol)的 CH₂Cl₂(20mL)溶液中，加入 3-甲基苯并咪喃-2-羧酸(0.109g)，1-羟基苯并三唑(0.106g, 0.762mmol)，和 P-EDC(0.85g, 1mmol/g)的 CH₂Cl₂(10mL)溶液。摇动过夜，溶液用 tisamine(0.589g, 3.75mmol/g)处理。室温下另摇动 2 小时，溶液过滤和浓缩得到题述化合物白色固体(166.7mg, 70%)。MS(ESI): 573.2(M+H)⁺。

10 f.)3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{1,3-二甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2 磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

向实施例 330e 化合物(140.7mg, 0.245mmol)的 DMSO(2mL)搅拌溶液，加入 Py-SO₃(155.7mg, 0.98mmol)和 Et₃N(0.27ml, 1.96mmol)。室温下搅拌 2 小时。加入饱和的 NaHCO₃和乙酸乙酯中止反应。有机层用盐水洗涤，用 15 Na₂SO₄干燥和浓缩。残余物纯化经闪蒸柱色谱用 CH₂Cl₂:CH₃OH(95:5)洗脱得到题述化合物白色固体(69.9mg, 50.8%)。MS(ESI): 571.2(M+H)⁺。

实施例 331

20 制备苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-喹啉-2-基-甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基]-酰胺

a.)[(S)-1-(3-羟基-1-喹啉-2-基甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-氨基甲酸叔丁酯

25 向实施例 280g 化合物(1.0g)的 CH₂Cl₂ 溶液中，加入 α-喹啉甲醛 [carabldehyde](0.68g)和 NaBH(OAc)₃(1.2g)。余下经柱色谱(6%甲醇:二氯甲烷)得到 1.4g 题述化合物: MS(ES)485(M+H)⁺。

b.)(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸(3-羟基-1-喹啉-2-甲基-氮杂环庚-4-基)酰胺

向实施例 331a 化合物(1.4g)的甲醇(20mL)溶液中，加入 4M HCl 的二噁烷(20mL)。反应搅拌直到完全，随后反应物浓缩得到 1.3g 题述化合物: MS(ES)385(M+H)⁺。

30 c.)苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-[3-羟基-1-喹啉-2-基甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基]-酰胺

根据实施例 291c 的通常方法,除了用实施例 331b 化合物和苯并咪喃-2-羧酸代替 5-氟-苯并咪喃-2 羧酸制备题述化合物: MS(ES)545(M+H)⁺。

d.)苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-喹啉-2-基甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

- 5 根据实施例 291d 的通常方法,除了用实施例 331c 化合物制备题述化合物: MS(ES)543(M+H)⁺。

实施例 332

- 10 制备 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-喹啉-2-基甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 331c-d 的步骤,除了用 3-甲基苯并咪喃-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(ES)541(M+H)⁺。

实施例 333

- 15 制备苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-喹啉-2-基甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 331c-d 的步骤,除了用苯并[b]噻吩 2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(ES)541(M+H)⁺。

- 20 实施例 334

制备苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-2-磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺

a.)((S)-1-{3-羟基-1-[1-(甲苯-2-磺酰氨基)-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-3-甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯

- 25 向实施例 280g(1.0g) 化合物的 CH₂Cl₂ 溶液中加入 o 甲苯磺酰异氰酸酯(0.68g)。反应搅拌直到观察到完全消耗起始物质。余下经柱色谱(6%甲醇:二氯甲烷)得到 1.28g 题述化合物: MS(ES)541(M+H)⁺。

b.)(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸{3-羟基-1-[1-(甲苯-2-磺酰氨基)-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基}-酰胺

- 30 根据实施例 283a 的步骤,除了用实施例 334a 化合物制备题述化合物: MS(ES)441(M+H)⁺。

c.) 苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-羟基-1-[1-甲苯-2-磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺

根据实施例 280i 的步骤, 除了用实施例 334b 化合物制备题述化合物: MS(ES)585(M+H)⁺。

5 d.) 苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-2-磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺

根据实施例 291d 的步骤, 除了用实施例 334c 化合物制备题述化合物: MS(ES)583(M+H)⁺。

10 实施例 335

制备 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧-1-[1-甲苯-2-磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺

根据实施例 334c-d 步骤, 除了用 3-甲基苯并咪喃-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(ES)597(M+H)⁺。

15

实施例 336

制备苯并[b]噻吩-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-2-磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺

20 根据实施例 334c-d 的步骤, 除了用苯并[b]噻吩-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(ES)599(M+H)⁺。

实施例 337

制备苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-氯-苯磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺

25 根据实施例 334a-d 的步骤, 除了用 2-氯苯磺酰异氰酸酯代替 o-甲苯磺酰异氰酸酯制备题述化合物: MS(ES)603(M+H)⁺。

实施例 338

30 制备 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-氯-苯磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺

根据实施例 334a-d 的步骤，除了用 2-氯苯磺酰异氰酸酯代替 o-甲苯磺酰异氰酸酯和用 3-甲基苯并咪唑-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物：MS(ES)617(M+H)⁺。

5 实施例 339

制备苯并[b]噻吩-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[2-氯-苯磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺

根据实施例 334a-d 的步骤，除了用 2-氯苯磺酰异氰酸酯代替 o-甲苯磺酰异氰酸酯和用苯并[b]噻吩-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物：

10 MS(ES)619(M+H)⁺。

实施例 340

制备苯并咪唑-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[4-氟-苯磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺

15 根据实施例 334a-d 的步骤，除了用 4-氟苯磺酰异氰酸酯代替 o-甲苯磺酰异氰酸酯制备题述化合物：MS(ES)587(M+H)⁺。

实施例 341

20 制备 3-甲基-苯并咪唑-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[4-氟-苯磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺

根据实施例 334-d 的步骤，除了用 4-氟苯磺酰异氰酸酯代替 o-甲苯磺酰异氰酸酯和用 3-甲基-苯并咪唑-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物：MS(ES)601(M+H)⁺。

25 实施例 342

制备苯并[b]噻吩-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[4-氟-苯磺酰氨基]-甲酰氧基}-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺

根据实施例 334a-d 的步骤，除了用 4-氟苯磺酰异氰酸酯代替 o-甲苯磺酰异氰酸酯和用苯并[b]噻吩-2-羧酸代替苯并咪唑-2-羧酸制备题述化合物：

30 MS(ES)603(M+H)⁺。

实施例 343

制备苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-4-磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺

5 根据实施例 334a-d 的步骤,除了用 p-甲苯磺酰异氰酸酯代替 o-甲苯磺酰异氰酸酯制备题述化合物: MS(ES)583(M+H)⁺。

实施例 344

制备 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-4-磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺

10 根据实施例 334a-d 的步骤,除了用 p-甲苯磺酰异氰酸酯代替 o-甲苯磺酰异氰酸酯和用 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(ES)597(M+H)⁺。

实施例 345

15 制备苯并[b]噻吩-2-羧酸((S)-3-甲基-1-{3-氧代-1-[1-甲苯-4-磺酰氨基]-甲酰氧基]-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺

根据实施例 334a-d 的步骤,除了用 p-甲苯磺酰异氰酸酯代替 o-甲苯磺酰异氰酸酯和用苯并[b]噻吩-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物: MS(ES)597(M+H)⁺。

20

实施例 346

制备苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

25 根据实施例 331a-d 通常的步骤,除了用 6-甲基吡啶-2-醛代替 α -喹啉甲醛[carbaldehyde]制备题述化合物: MS(ES)491(M+H)⁺。

非对映体经 HPLC 分离得到非对映体 1 和非对映体 2。

实施例 347

30 制备 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 331a-d 通常的步骤，除了用 6-甲基吡啶-2-醛代替 α -喹啉甲
醛[carbaldehyde]和 3-甲基-苯并咪唑-2-羧酸代替苯并咪唑羧酸制备题述化合
物：MS(ES)505(M+H)⁺。

非对映体经 HPLC 分离得到非对映体 1 和非对映体 2。

5

实施例 348

制备苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-3-氧
代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 331a-d 通常的步骤，除了用 6 甲基吡啶-2-醛代替 α -喹啉甲
10 醛和苯并[b]噻吩-2-羧酸代替苯并咪唑羧酸制备题述化合物：
MS(ES)507(M+H)⁺。

非对映体经 HPLC 分离得到非对映体 1 和非对映体 2。

实施例 349

15 制备苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂
环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

a.){(S)-1-[1-(2-氟苯基氨基甲酰基)-3-羟基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-
3-甲基-丁基}-氨基甲酸叔丁酯

向实施例 280g 化合物(0.1gm, 0.29mmol)溶于 THF 的溶液中加入 2-氟
20 苯基异氰酸酯(32ml, 0.29mmol)，搅拌 1 小时。真空除去 THF，化合物直接
用于下一步骤：MS(ES)：481.02(M+H)⁺。

b.)4-((S)-2-氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-3-羟基-氮杂环庚烷-1-羧酸(2-氟-苯
基)-酰胺

向实施例 349a 化合物(1.96g, 4.1mmol)溶于 MeOH 溶液中加入 4M HCl/
25 二噁烷(5ml, 20.3mmol)和室温(RT)下搅拌 2 小时。真空除去过量试剂，和
用甲苯共沸得到 1.84gm 产品。

c.)苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-羟基-氮杂环
庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

向实施例 349b 化合物(0.11g, 0.28mmol)溶于二氯甲烷溶液中，加入 P-
30 EDC(0.35g, 1.8mmol/g)，HOBT(0.06g, 0.49mmol)和 2-苯并噻吩羧酸
(0.077gm, 0.432mmol)。反应混合物振荡 16 小时。加入 trisamine(0.38gm，

3.7mmol/g), 反应再进行 1 小时, 接着过滤产品。产品经硅胶柱纯化得到 112.5mg 产品: MS(ES): 541.2(M+H)⁺。

d.) 苯并[b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

- 5 向实施例 349c 化合物(0.112g, 0.2mmol)溶于二氯甲烷溶液中, 接着加入 Dess-Martin periodinane(0.175g, 0.41mmol)。反应搅拌 1 小时, 随后用 Na₂S₂O₃, NaHCO₃ 和盐水洗涤。化合物经硅胶柱纯化得到 78mg 产品混合物非对映体。经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)539(M+H)⁺和非对映体 2: 539MS(ES)(M+H)⁺。

10

实施例 350

制备 3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

- 15 根据实施例 349c-d 通常的步骤, 除了用 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)537(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)537(M+H)⁺。

实施例 351

- 20 制备 2,4-二甲基呋喃-3-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 349c-d 通常的步骤, 除了用 2,4-二甲基呋喃-3-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物。

- 25 经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)501(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)501(M+H)⁺。

实施例 352

制备喹喔啉-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

- 30 根据实施例 349c-d 通常的步骤, 除了用喹喔啉-2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)535(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)535(M+H)⁺。

实施例 353

5 制备噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 349c-d 通常的步骤,除了用噻吩并[3,2-b]噻吩-2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物。

10 经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)545(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)545(M+H)⁺。

实施例 354

制备喹啉-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

15 根据实施例 349c-d 通常的步骤,除了用喹啉-2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)534(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)534(M+H)⁺。

20 实施例 355

制备 4-甲基-噻吩-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 349c-d 通常的步骤,除了用 4-甲基噻吩-2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物。

25 经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)503(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)503(M+H)⁺。

实施例 356

30 制备 5-甲氧基-苯并呋喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 349c-d 通常的步骤,除了用 5-甲氧基-苯并咪唑-2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)553(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)553(M+H)⁺。

5

实施例 357

制备 4-甲基-咪唑-2-羧酸{(S)-1-[1-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

10 根据实施例 349c-d 通常的步骤,除了用 4-甲基咪唑-2-羧酸代替苯并[b]噻吩-2-羧酸制备题述化合物。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)487(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)487(M+H)⁺。

实施例 358

15 制备苯并咪唑-2-羧酸[(S)-1-(1-丁基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

根据实施例 331a-d 的通常方法,除了用丁醛(butyraldehyde)代替 α -喹啉甲醛制备题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)441.9(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)441.9(M+H)⁺。

20

实施例 359

制备苯并咪唑-2-羧酸[(S)-1-(1-丙基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

25 根据实施例 331a-d 的通常方法,除了用丙醛(propionaldehyde)代替 α -喹啉甲醛制备题述化合物。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)428(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)428(M+H)⁺。

实施例 360

30 制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-1-[1-(494.2)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 331a-d 的通常方法,除了用 2-氟苯甲醛(benzaldehyde)代替 α -喹啉甲醛制备题述化合物。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)494.2(M+H)⁺。

5

实施例 361

制备苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(2-咪喃-4-基-噻唑-4-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 331a-d 的通常方法,除了用 2-咪喃-4-基-噻唑-4-甲醛 [carbaldehyde]代替 α -喹啉甲醛制备题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)568.2(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)568.4(M+H)⁺。

10

实施例 362

制备苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(5-乙基-咪喃-2-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

15

根据实施例 331a-d 的通常方法,除了用 5-乙基-2-糠醛代替 α -喹啉甲醛制备题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)549.4(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)549.4(M+H)⁺。

20

实施例 363

制备苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,4-二甲基-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 331a-d 的通常方法,除了用 3,4-二甲基噻吩并[b]噻吩-2-甲醛(carboxaldehyde)代替 α -喹啉甲醛制备题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)566.2(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)566.2(M+H)⁺。

25

实施例 364

制备苯并咪喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 331a-d 的通常方法,除了用 2-苯基 2H-吡唑-3-甲醛代替 α -喹啉甲醛制备题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)543.2(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)543.4(M+H)⁺。

5 实施例 365

制备苯并呋喃-2-羧酸[(S)-1-[1-(异噻唑-3-基甲基-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

根据实施例 331a-d 的通常方法,除了用异噻唑-3-甲醛[carbaldehyde]代替 α -喹啉甲醛制备题述化合物。

10 经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)483.1(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)483.1(M+H)⁺。

实施例 366

15 制备苯并呋喃-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-(3-氧代-1-噻吩-2-基甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺

根据实施例 331a-d 的通常方法,除了用噻吩-2-甲醛代替 α -喹啉甲醛制备题述化合物。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)582(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)582(M+H)⁺。

20

实施例 367

制备苯并呋喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-(3-氧代-1-噻吩-2-基甲基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺

25 根据实施例 331a-d 的通常方法,除了用苯并[b]噻吩-2-甲醛代替 α -喹啉甲醛制备题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)546(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)546(M+H)⁺。

实施例 368

30 制备苯并呋喃-2-羧酸[(S)-3-甲基-1-(3-氧代-1-戊基-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺

根据实施例 331a-d 的通常方法,除了用戊醛(pentanal)代替 α -喹啉甲醛制备题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1:MS(ES)556(M+H)⁺和非对映体 2:MS(ES)556(M+H)⁺。

5 实施例 369

制备苯并咪唑-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-buty}-酰胺

根据实施例 331a-d 的通常方法,除了用 3-甲基 3H-咪唑-4-甲醛代替 α -喹啉甲醛制备题述化合物:MS(ES)480.4(M+H)⁺。

10

实施例 370

制备 1-氧-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 280h-j 的步骤,除了用 1-氧-吡啶-2 羧酸代替 2-苯并咪唑-2-羧酸和 2-吡啶磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1(ESMS: M+H⁺=504.2)和非对映体 2(ESMS: M+H⁺=504.2)。

20 实施例 371

制备 2-氧-吡啶-3-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 280h-j 的步骤,除了用 2-氧-吡啶-3-羧酸代替 2-苯并咪唑-2-羧酸和 2-吡啶磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1(ESMS: M+H⁺=504.2)和非对映体 2(ESMS: M+H⁺=504.2)。

25 实施例 372

制备 1H-苯并咪唑-5-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

30 根据实施例 280h-j 的步骤,除了用 1H-苯并咪唑-5-羧酸代替 2-苯并咪唑-2-羧酸和 2-吡啶磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物。经 HPLC 分

离非对映体得到非对映体 1(ESMS: $M+H^+=504.2$)和非对映体 2(ESMS: $M+H^+=504.2$)。

实施例 373

- 5 制备 4- $\{(S)-2-[(1-苯并呋喃-2-基-甲酰氧基)-氨基]-4-甲基-戊酰基氨基\}$ -1-甲基-3-氧代-1-戊基-氮杂环庚烷

将实施例 368 化合物的纯甲基磺溶液加热到回流 48 小时, 随后混合物浓缩得到题述化合物: MS(ES)471.6($M+H$)⁺。

- 10 实施例 374

制备苯并呋喃-2-羧酸 $\{(S)-1-[1-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺

根据实施例 280h-j 的步骤, 除了用 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物: MS(ES)544.4($M+H$)⁺。

15

实施例 375

制备苯并呋喃-2-羧酸 $\{(S)-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺

- 20 根据实施例 280h-j 的步骤, 除了用 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物: MS(ES)530.2($M+H$)⁺。

实施例 376

制备苯并呋喃-2-羧酸 $\{(S)-1-[1-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺

- 25 根据实施例 280h-j 的步骤, 除了用 4-甲烷磺酰苯磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)604.2($M+H$)⁺和非对映体 2: MS(ES)604.2($M+H$)⁺。

实施例 377

- 30 制备苯并呋喃-2-羧酸 $\{(S)-1-[1-(2-甲烷磺酰-苯磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基\}$ -酰胺

根据实施例 280h-j 的步骤,除了用 2-甲磺酰苯磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1:MS(ES) 604.2 (M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)604.2(M+H)⁺。

5 实施例 378

制备苯并咪喃-2-羧酸{(S)-1-[1-(3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酰)-3-氧代-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

根据实施例 280h-j 的步骤,除了用 3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯得到题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: 10 MS(ES)545.2(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)545.2(M+H)⁺。

实施例 379

制备 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(1S, 2R)-2-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

15 a.)3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(1S, 2R)-2-甲基-1-[3-羟基-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 280f-i 的通常步骤,除了用 N-Boc-*allo* 异亮氨酸代替 N-Boc-亮氨酸,用 2-吡啶磺酰氯代替 3-氟苯磺酰氯和用 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸代替苯并咪喃-2-羧酸制备题述化合物。

20 b.)3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{(1S, 2R)-2-甲基-1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 291d 的通常方法,除了用实施例 105b 化合物制备题述化合物。经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1: MS(ES)541(M+H)⁺和非对映体 2: MS(ES)541(M+H)⁺。

25

实施例 380

制备 3-甲基-苯并咪喃-2-羧酸{1-[3-氧代-1-(吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-环戊基}-酰胺

根据实施例 379a-b 通常的步骤,除了用 N-Boc 环亮氨酸代替 N-Boc-*allo*-亮氨酸制备题述化合物: MS(ES)539(M+H)⁺。

30

实施例 381

制备 Furo[3,2-b]-吡啶-2-羧酸{(S)-3-甲基-1-[3-氧代-1-(1-氧-吡啶-2-磺酰)-氮杂环庚-4-基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

根据实施例 291c-d 的通常方法，除了用 furo[3,2-b]-吡啶-2-羧酸代替 5-氟-苯并呋喃-2-羧酸得到题述化合物混合物非对映体：MS(ES)587(M+H)⁺。

经 HPLC 分离非对映体得到非对映体 1：MS(ES)544.2(M+H)⁺和非对映体 2：MS(ES)544.2(M+H)⁺。

上述的说明书和实施例充分公开了如何制备和使用本发明的化合物。但，本发明决不限于上述特定的实施方案，而应包括下述权利要求范围内的种种变化。对在此引用的期刊，专利和其它出版物的参照构成现有技术，在此引用作为参考。